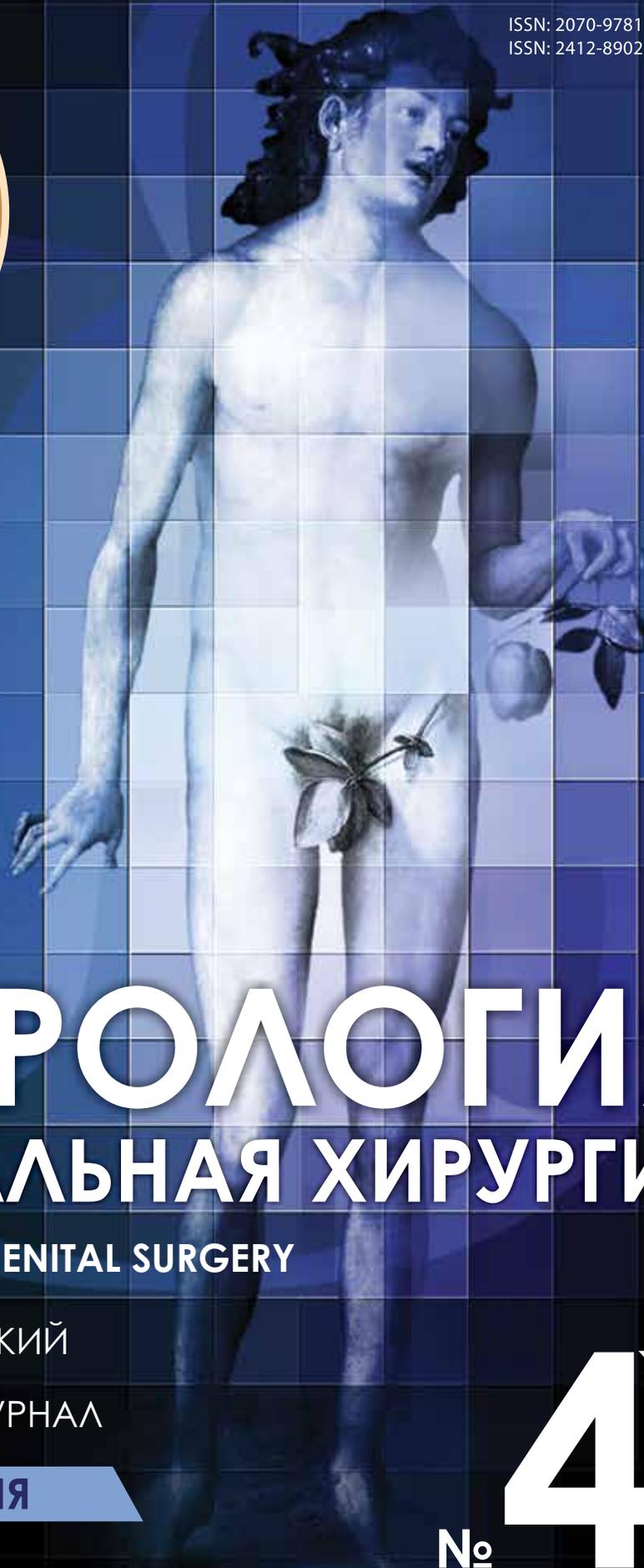


ISSN: 2070-9781 (Print)  
ISSN: 2412-8902 (Online)



# АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ  
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ  
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

**ГИБРИДНАЯ ВЕРСИЯ**

Издается с 2000 г.

№ **4**<sup>20</sup>  
ТОМ 21

ЖУРНАЛ «АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ»  
ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ ВЕДУЩИХ РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ  
НАУЧНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКИХ ИЗДАНИЙ,  
РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ  
КОМИССИЕЙ (ВАК) ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ ОСНОВНЫХ

НАУЧНЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИССЕРТАЦИЙ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ КАНДИДАТА  
И ДОКТОРА НАУК.  
ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В НАУЧНУЮ ЭЛЕКТРОННУЮ  
БИБЛИОТЕКУ И РОССИЙСКИЙ ИНДЕКС НАУЧНОГО

ЦИТИРОВАНИЯ (РИНЦ), ИМЕЕТ  
ИМПАКТ-ФАКТОР, ЗАРЕГИСТРИРОВАН  
В БАЗЕ ДАННЫХ SCOPUS, В CROSSREF,  
СТАТЬИ ИНДЕКСИРУЮТСЯ С ПОМОЩЬЮ  
ИДЕНТИФИКАТОРА ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА (DOI).

# АНДРОЛОГИЯ И ГЕНИТАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Главная задача журнала – предоставить актуальную, основанную на принципах доказательной медицины информацию по всем проблемам андрологии, урологии, вопросам бесплодия.

Журнал адресован широкой врачебной аудитории – урологам, андрологам, пластическим хирургам, детским хирургам, сексологам, цитологам, гистологам, морфологам, репродуктологам, дерматовенерологам, эндокринологом, детским урологам-андрологам, врачам смежных специальностей.

В журнале публикуются результаты клинических исследований, научные обзоры, описания клинических случаев, лекции для практических врачей, редакционные статьи.

ИЗДАЕТСЯ С 2000 Г.

**Учредитель:**  
Профессиональная ассоциация андрологов России  
**Адрес редакции:** 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.  
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: abv@abvpress.ru  
**www.abvpress.ru**  
Статьи направлять по адресу: androu@yandex.ru  
**Редактор** Е.Г. Бабаскина  
**Корректор** М.А. Андросова

**Дизайн** Е.В. Степанова  
**Верстка** О.В. Гончарук  
*Служба подписки и распространения*  
**И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19, base@abvpress.ru**  
*Руководитель проекта*  
**А.В. Донских, +7 (499) 929-96-19, a.donskih@abvpress.ru**  
*Свидетельство о регистрации ПИ № 77-3324 от 28 апреля 2000 г. выдано Министерством Российской Федерации по делам печати,*

*телерадиовещания и средств массовых коммуникаций.*

**При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на журнал «Андрология и генитальная хирургия» обязательна.**

**Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.**

**В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.**

ISSN: 2070-9781 (Print)  
ISSN: 2412-8902 (Online)  
Андрология и генитальная хирургия. 2020. Том 21. № 4. 1–108.  
Сдано в печать: 00.12.2020.  
© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2020  
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 91731.  
Отпечатано в типографии ООО «Медиаколор». 127273, Москва, Сигнальный проезд, 19  
Тираж 4000 экз. Бесплатно  
**www.agx.abvpress.ru**

ТОМ 21  
№ 4  
2 0 2 0



## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Щеплев Петр Андреевич**, д.м.н., профессор, президент Профессиональной ассоциации андрологов России (ПААР) (Москва, Россия)

## НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР, ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

**Винаров Андрей Зиновьевич**, д.м.н., профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

## ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

**Рапопорт Леонид Михайлович**, д.м.н., профессор кафедры урологии, директор урологической клиники ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), заместитель директора НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

## ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

**Наумов Никита Петрович**, ученый секретарь ПААР (Орехово-Зуево, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### Секция андрологической урологии

**Безруков Евгений Алексеевич**, д.м.н., профессор кафедры, заведующий первым урологическим отделением ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

**Братчиков Олег Иванович**, д.м.н., профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России (Курск, Россия)

**Кадыров Зиёратшо Абдулоевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндоскопической урологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва, Россия)

**Капто Александр Александрович**, к.м.н., заведующий кафедрой урологии АНО ДПО «Центр обучения медицинских работников», руководитель центра андрологии многопрофильного медицинского холдинга «СМ-Клиника» (Москва, Россия)

**Костин Андрей Александрович**, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Назаров Тоирхон Хакназарович**, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

**Новиков Андрей Иванович**, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, заведующий онкоурологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» (Санкт-Петербург, Россия)

**Почерников Денис Геннадьевич**, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Иваново, Россия)

**Хворов Владимир Вячеславович**, к.м.н., доцент кафедры урологии Медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств», заведующий урологическим отделением ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница», главный уролог 5-го медицинского округа Московской области (Мытищи, Россия)

**Цариченко Дмитрий Георгиевич**, д.м.н., профессор кафедры урологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека (Москва, Россия)

### Секция генитальной хирургии

**Адамян Рубен Татевосович**, д.м.н., профессор, заведующий отделением реконструктивной и пластической хирургии ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Россия)

### Секция андрологической эндокринологии

**Гончаров Николай Петрович**, д.м.н., профессор, отделение андрологии и урологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Древаль Александр Васильевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической эндокринологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва, Россия)

**Курбатов Дмитрий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, заведующий отделением андрологии и урологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

### Секция детской урологии-андрологии

**Казанская Ирина Валерьевна**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ хирургии детского возраста ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

**Коварский Семен Львович**, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии, ответственный за курс детской хирургии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий центром амбулаторной хирургии ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)



**Окулов Алексей Борисович**, д.м.н., профессор, заведующий отделом детской хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры медицинской репродуктологии и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

#### Секция сексуальной медицины

**Кибрик Николай Давидович**, д.м.н., профессор, руководитель отделения сексологии и терапии сексуальных дисфункций Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)

**Сегал Александр Самуилович**, профессор клиники урологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

#### Секция генитальной дерматологии

**Гомберг Михаил Александрович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва, Россия)

#### Секция доказательной медицины

**Власов Василий Викторович**, д.м.н., профессор кафедры управления и экономики здравоохранения, центра политики здравоохранения ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», главный внештатный специалист Минздрава России по доказательной медицине (Москва, Россия)

**Плутницкий Андрей Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», руководитель Территориального органа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по г. Москве и Московской области (Москва, Россия)

#### Секция нейроандрологии

**Жуков Олег Борисович**, член-корреспондент РАЕН, заведующий отделом лучевых методов диагностики и лечения НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Ромих Виктория Валерьевна**, к.м.н., заведующая лабораторией уродинамики и функциональных расстройств органов таза НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

#### Секция мужской репродукции

**Божедомов Владимир Александрович**, д.м.н., профессор кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ведущий научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГБУ «Поликлиника № 1» Управления делами Президента РФ (Москва, Россия)

**Брагина Елизавета Ефимовна**, д.б.н., ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», старший научный сотрудник НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ ВО МГУ (Москва, Россия)

**Евдокимов Валерий Васильевич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела андрологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва, Россия)

**Курило Любовь Федоровна**, д.б.н., профессор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

**Хаят Сабина Шаукатовна**, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики нарушений репродукции ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н.П. Бочкова» (ФГБНУ «МГНЦ») (Москва, Россия)

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Гринев Андрей Викторович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия)

**Жиборев Борис Николаевич**, д.м.н., профессор, заведующий курсом урологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России (Рязань, Россия)

**Каприн Андрей Дмитриевич**, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

**Гомула Анджей**, профессор Варшавского медицинского университета (Варшава, Польша)

**Монторси Франческо**, профессор, руководитель урологической клиники Университета Вита-Салуте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

**Ральф Дэвид Джон**, профессор Андрологического центра Святого Петра (Лондон, Великобритания)

**Соколыцкий Михаил Миронович**, д.м.н., профессор, руководитель Клинического центра реконструктивной и пластической хирургии (Москва, Россия)

**Уолтцер Вейн С.**, профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Стоуни-Брук, США)

**Фришер Зелик И.**, профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Стоуни-Брук, США)

**Шейнкин Ефим Р.**, профессор клиники урологии Университета Стоуни-Брук (Стоуни-Брук, США)

# Информация для авторов

При направлении статьи в редакцию журнала «Андрология и генитальная хирургия» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами:

## 1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

## 2. Оформление данных о статье и авторах

Первая страница должна содержать:

- название статьи,
- инициалы и фамилии всех авторов,
- ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
- полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
- адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.

Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:

- фамилия, имя, отчество полностью,
- занимаемая должность,
- ученая степень, ученое звание,
- персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
- персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: [http://elibrary.ru/projects/science\\_index/author\\_tutorial.asp](http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp)),
- контактный телефон,
- адрес электронной почты.

## 3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

## 4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

**Оригинальная статья** – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

**Описание клинических случаев** – не более 8 страниц.

**Обзор литературы** – не более 20 страниц.

**Краткие сообщения и письма в редакцию** – 3 страницы.

## 5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

## 6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),
- при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),
- благодарности (раздел не является обязательным).

## 7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

**Фотографии** представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

**Рисунки, графики, схемы, диаграммы** должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подрисочными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисочной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

**Таблицы** должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

## 8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, компьютерная томография (КТ)).

## 9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

**Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.**

### Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

**Материалы для публикации принимаются по адресу [androur@yandex.ru](mailto:androur@yandex.ru)** с пометкой «Ответственному секретарю» с обязательным указанием звания журнала.

**Полная версия требований представлена на сайте журнала.**

THE JOURNAL "ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY" IS PUT ON THE HIGHER ATTESTATION COMMISSION (HAC) LIST OF LEADING PEER-REVIEWED SCIENTIFIC PERIODICALS

RECOMMENDED TO PUBLISH THE BASIC RESEARCH RESULTS OF CANDIDATE'S AND DOCTOR'S THESES. THE JOURNAL IS INCLUDED IN THE SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY AND THE RUSSIAN SCIENCE CITATION INDEX (RSCI)

AND HAS AN IMPACT FACTOR; IT IS REGISTERED IN THE SCOPUS DATABASE, CROSSREF, ITS PAPERS ARE INDEXED WITH THE DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI).

# ANDROLOGY AND GENITAL SURGERY



QUARTERLY PEER-REVIEWED SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

The main goal of the journal is to present up-to-date information based on the principles of evidence-based medicine on all problems of andrology, urology, infertility.

The journal is addressed to a wide medical audience: urologists, andrologists, plastic surgeons, pediatric surgeons, sexologists, cytologists, histologists, morphologists, fertility specialists, dermatologists, endocrinologists, pediatric urologists and andrologists, professionals in related fields.

The journal publishes results of clinical studies, scientific reviews, case reports, lectures for practicing doctors, editorials.

FOUNDED IN 2000

VOL. 21  
№ 4  
2 0 2 0

**Founder:**  
Professional Association  
of Andrologists of Russia

**Editorial Office:**  
Research Institute  
of Carcinogenesis,  
Floor 3, 24 Kashirskoye Shosse,  
Build. 15, Moscow, 115478.  
Tel/Fax: +7 (499) 929-96-19  
e-mail: abv@abvpress.ru  
[www.abvpress.ru](http://www.abvpress.ru)

Articles should be sent  
[androur@yandex.ru](mailto:androur@yandex.ru)

**Editor E.G. Babaskina**  
**Proofreader M.A. Androsova**  
**Designer E.V. Stepanova**  
**Maker-up O.V. Goncharuk**

**Subscription & Distribution Service**  
**I.V. Shurgaeva, +7 (499) 929-96-19,**  
**base@abvpress.ru**

**Project Manager**  
**A.V. Donskih, +7 (499) 929-96-19,**  
**a.donskih@abvpress.ru**

*The journal was registered  
at the Federal Service for Surveillance  
of Communications, Information*

*Technologies, and Mass Media  
(PI No. 77-3324 dated  
28 April 2000).*

**If materials are reprinted in whole  
or in part, reference must necessarily  
be made to the "Andrologiya  
i genital'naya khirurgiya".**

**The editorial board is not responsible  
for advertising content.**

**The authors' point of view given  
in the articles may not coincide  
with the opinion  
of the editorial board.**

ISSN: 2070-9781 (Print)  
ISSN: 2412-8902 (Online)

Andrology and genital surgery.  
2020. Vol. 21. No 4. 1–108.  
Submitted: 22.10.2020.

© PH "ABV-Press", 2020  
Pressa Rossii catalogue  
index: 91731

Printed at the Mediacolor LLC. 19,  
Signalnyy Proezd, Moscow, 127273.  
4000 copies. Free distribution.  
[www.agx.abvpress.ru](http://www.agx.abvpress.ru)



#### EDITOR-IN-CHIEF

**Scheplev Petr A., MD., PhD, DSc, President of the Professional Association of Andrologists of Russia (Moscow, Russia)**

#### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF, SCIENCE EDITOR

**Vinarov Andrey Z., MD, PhD, DSc, Professor of the Institute of Urology and Human Reproductive Health of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

#### CHAIRMAN OF THE EDITORIAL BOARD

**Rapoport Leonid M., MD, PhD, DSc, Professor, Urology Department of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Deputy Director at Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)**

#### EXECUTIVE SECRETARY

**Naumov Nikita P., Scientific Secretary of the Professional Association of Andrologists of Russia (Orekhovo-Zuevo, Russia)**

#### EDITORIAL BOARD

##### Section of andrological urology

**Bezrukov Evgeniy A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the 1<sup>st</sup> Department of Urology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)**

**Bratchikov Oleg I., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of Urology Department of the Kursk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Kursk, Russia)**

**Kadyrov Ziyoratsho A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Endoscopic Urology Department of the RUDN University (Moscow, Russia)**

**Kapto Aleksandr A., MD, PhD, Head of Urology Department of the Professional Medical Training Center, Head of Andrology Center of the SM-Clinic (Moscow, Russia)**

**Kostin Andrey A., MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for Science of the P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Nazarov Toirkhon Kh., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)**

**Novikov Andrey I., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of Urologic Oncology Department of the Saint Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic) (Saint Petersburg, Russia)**

**Pochernikov Denis G., MD, PhD, Docent of Urology Department of the Intermediate Level Surgery and Urology of the Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia (Ivanovo, Russia)**

**Khvorov Vladimir V., MD, PhD, DSc, Docent of Urology Department of the Medical Institute of Postgraduate Medical Education, Head of Urology Department of the Mytishchy City Clinical Hospital, Chief Urologist of the 5<sup>th</sup> Medical District of the Moscow Region (Mytishchi, Russia)**

**Tsarichenko Dmitry G., MD, PhD, DSc, Professor of Urology Department of the I.M. Sechenov First State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Urology, Nephrology and Human Reproductive Health (Moscow, Russia)**

##### Section of genital surgery

**Adamian Ruben T., MD, Professor, Head of the Department of the Reconstructive and Plastic Surgery of the B.V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery (Moscow, Russia)**

##### Section of endocrinology

**Goncharov Nikolay P., MD, PhD, DSc, Professor, Andrology and Urology Department of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Dreval Alexandr V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Clinical Endocrinology Department of the Faculty of Doctors Improvement, Head of Therapeutic Endocrinology Department of the M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)**

**Kurbatov Dmitry G., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Andrology and Urology Department of the National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

##### Section of pediatric urology-andrology

**Kazanskaya Irina V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Pediatric Surgery Research Institute of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Kovarsky Semeon L., MD, PhD, DSc, Professor of Pediatric Surgery Department, responsible for the Pediatric Surgery Course of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Head of the Outpatient Surgery Center of the N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 13 of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)**

**Okulov Aleksey B., MD, PhD, DSc, Head of Pediatric Surgery Department of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of Russia, Professor of Medical Reproduction and Surgery Department of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**



#### Section of sexual medicine

**Kibrik Nikolay D., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Sexology and Therapy of Sexual Dysfunction of the Psychiatry Moscow Research Institute – branch of the V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Segal Alexandr S., MD, PhD, DSc, Professor of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

#### Section of genital dermatology

**Gomberg Michail A., MD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia)**

#### Section of evidence-based medicine

**Vlasov Vasily V., MD, PhD, DSc, Professor of Department of Management and Economics of Healthcare – Center for Healthcare Policy of the National Research University Higher School of Economics (Moscow, Russia)**

**Plutnitsky Andrey N., MD, PhD, Professor of Health Care and Public Health Department of M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute of the Moscow Health Department, Head of the Regional Office of Federal Service for Surveillance in Healthcare in Moscow and the Moscow Region (Moscow, Russia)**

#### Section of neuroandrology

**Zhukov Oleg B., MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Radiation Methods of Diagnosis and Treatment of the N.A. Lopatkin Urology and Interventional Radiology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Romikh Victoria V., MD, PhD, DSc, Head of Laboratory of Urological Dynamics and Functional Disorders of Pelvic Organs of the N.A. Lopatkin Urology and Interventional Radiology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

#### Section of male reproduction

**Bozhedomov Vladimir A., MD, PhD, DSc, Professor of Urology and Andrology Department of the Faculty of Fundamental Medicine of the M.V. Lomonosov Moscow State University, Leading Researcher of the V.I. Kulakov National Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of Russia, Clinic No. 1 of Administration Affairs of the President of Russia (Moscow, Russia)**

**Bragina Elizaveta E., MD, PhD, DSc, Leading Researcher of Medical Genetic Research Center, Senior Researcher of the A.N. Belozersky Physico-Chemical Biology Research Institute of the Moscow State University (Moscow, Russia)**

**Evdokimov Valery V., MD, PhD, DSc, Professor, Chief Researcher of Andrology Department of the N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)**

**Kurilo Lubov F., MD, PhD, DSc, Professor of the Medical Genetic Research Center (Moscow, Russia)**

**Khayat Sabina Sh., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Genetics of Reproductive Abnormalities of the N.P. Bochkov Research Center for Medical Genetics (Moscow, Russia)**

#### EDITORIAL CONCIL

**Grinev Andrey V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Urology Department of the Smolensk State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Smolensk, Russia)**

**Zhiborev Boris N., MD, PhD, DSc, Professor, Head of Urology Course at the I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Ryazan, Russia)**

**Kaprin Andrey D., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Director of the P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology – branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia, Head of Department of Urology and Operative Nephrology with Course of Oncologic Urology of the RUDN University (Moscow, Russia)**

**Gomula A., Professor, Warsaw Medical University (Warsaw, Poland)**

**Montorsi F., Professor, Head of Urology Clinic of the Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)**

**Ralph D.J., Professor of the Saint Peter's Andrology Center (London, United Kingdom)**

**Sokolshchik Mikhail M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Clinical Center for Reconstructive and Plastic Surgery (Moscow, Russia)**

**Waltzer W.C., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (Stony Brook, USA)**

**Frischer Z.I., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (Stony Brook, USA)**

**Sheynkin Y.R., Professor, Stony Brook University, Urology Clinic (Stony Brook, USA)**



## СОДЕРЖАНИЕ

Мировая андрология в Интернете .....	10
<b>ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ</b>	
<i>Е.Е. Брагина</i> Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 1. Вирус гепатита В, вирус папилломы человека (обзор литературы) .....	12
<i>Е.Е. Брагина</i> Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Зика (обзор литературы) .....	20
<i>А.Н. Сулима, О.Б. Жуков, А.Н. Рыбалка</i> Синдром тазовой конгестии и проблемы репродукции: междисциплинарный подход .....	31
<i>З.А. Кадыров, М.М. Акрамов, Э.М. Алдыраков</i> Воздействие антибактериальных препаратов на сперматогенез (обзор литературы) .....	40
<b>ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ</b>	
<i>Г.Е. Ройтберг, К.Г. Мкртчян, Н.Г. Кульченко</i> Концентрация андрогенов и эстрогенов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы .....	47
<i>Д.Ю. Соснин, К.Р. Галькович, А.В. Кривцов</i> Содержание эритропоэтина в семенной жидкости в норме и при олигоастенозооспермии .....	54
<i>К.Х. Алиева, Н.А. Кохреидзе, А.А. Сухоцкая, В.Г. Баиров, А.Ю. Скрипник</i> Синдром Herlyn–Werner–Wunderlich в препубертатном периоде (обзор литературы и клинические наблюдения) .....	60
<i>А.Н. Стрелков, А.Ф. Астраханцев, С.В. Снегур</i> Морфологическое изучение клапанного аппарата поверхностной венозной системы полового члена человека .....	68
<i>О.Л. Коломиец, Е.Е. Брагина, А.А. Кашинцева, В.Е. Спангенберг, Л.А. Никулина, Л.В. Михайлик, Ю.Н. Королев</i> Исследование клеток Сертоли и сперматогенных клеток крыс при экспериментально индуцированном метаболическом синдроме и проведении бальнеофизиотерапии .....	76
<i>И.В. Виноградов, А.Р. Живулько</i> Докозагексаеновая кислота в лечении мужского бесплодия, вызванного высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов .....	89
<b>КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ</b>	
<i>А.Б. Окулов, Е.А. Володько, О.Ю. Латышев, Д.Н. Годлевский, Е.В. Тимохович, К.К. Мираков, К.С. Никитин, А.В. Аникиев</i> Редкий вариант овотестикулярного нарушения формирования пола, диагностированный в связи с травматическим разрывом гонады у пациента с SRY-негативным кариотипом 46,XX (клинический случай) .....	98
<b>ВЕСТНИК ЖУРНАЛА</b>	
<i>Т.Х. Назаров, И.В. Рычков</i> Заметки о визите в Королевский колледж Лондона .....	103
Список статей, опубликованных в 2020 году .....	106



## CONTENTS

World andrology on the Internet .....	10
<b>REVIEW</b>	
<i>E. E. Bragina</i> Viral infection of spermatozoa. Part 1. Hepatitis B virus and human papillomavirus (review) .....	12
<i>E. E. Bragina</i> Viral infection of sperm. Part 2. Human herpes viruses, human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, Zika virus (review) .....	20
<i>A. N. Sulima, O. B. Zhukov, A. N. Rybalka</i> Pelvic congestion syndrome and reproductive problems: an interdisciplinary approach .....	31
<i>Z. A. Kadyrov, M. M. Akramov, E. M. Aldyrakov</i> The effect of antibiotics on spermatogenesis (review) .....	40
<b>ORIGINAL REPORT</b>	
<i>G. E. Roitberg, K. G. Mkrtchyan, N. G. Kulchenko</i> The concentration of androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia .....	47
<i>D. Yu. Sosnin, K. R. Galkovich, A. V. Krivtsov</i> Erythropoietin level in normal and abnormal human seminal fluid .....	54
<i>K. Kh. Alieva, N. A. Kokhraidze, A. A. Sukhotskaya, V. G. Bairov, A. Yu. Skripnik</i> Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome in the prepubescent period (literature review and clinical observations) .....	60
<i>A. N. Strelkov, A. F. Astrakhantsev, S. V. Snegur</i> Morphological study of the valve apparatus superficial venous system of the human penis .....	68
<i>O. L. Kolomiets, E. E. Bragina, A. A. Kashintsova, V. E. Spangenberg, L. A. Nikulina, L. V. Mikhailik, Yu. N. Korolev</i> Study of Sertoli cells and spermatogenic cells in rats with experimentally induced metabolic syndrome and after balneophysiotherapy .....	77
<i>I. V. Vinogradov, A. R. Zhivulko</i> Docosahexaenoic acid in the treatment of male infertility caused by high sperm DNA fragmentation .....	89
<b>CLINICAL CASE</b>	
<i>A. B. Okulov, E. A. Volodko, O. Yu. Latyshev, D. N. Godlevsky, E. V. Timokhovich, K. K. Mirakov, K. S. Nikitin, A. V. Anikiev</i> Rare variant of ovotesticular disorder of sex development diagnosed due to injury-induced rupture of the reproductive gland in a patient with SRY-negative 46,XX karyotype (clinical case) .....	98
<b>BULLETIN OF THE JOURNAL</b>	
<i>T. Kh. Nazarov, I. V. Rychkov</i> Notes on a visit to King's College London .....	103
Articles published in 2020 .....	106

# МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

## ДАЙДЖЕСТ МИРОВЫХ СТАТЕЙ ПО АНДРОЛОГИИ

Сегодня цифровые технологии обеспечивают реализацию одного из главных принципов обмена информацией – быстроту доступа к ней. Для этого мы и создали раздел со ссылками на актуальные научные статьи и предстоящие всероссийские и международные события.

QR-код (QR – Quick Response, «быстрый отклик») – это двумерный штрихкод (бар-код), предоставляющий информацию для быстрого распознавания с помощью камеры на мобильном телефоне. Нужно лишь установить мобильное приложение, и мировая андрология будет в ваших руках.



The effect of daily ejaculation on semen parameters and sperm DNA damage in normal men (Влияние ежедневной эякуляции на параметры спермы и повреждение ДНК сперматозоидов у нормальных мужчин)

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(11\)01992-3/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(11)01992-3/fulltext)



Free sex steroid and sex hormone-binding globulin levels in oligozoospermic men with varicoceles (Свободный уровень половых гормонов и связывающего половые гормоны глобулина у мужчин с олигозооспермией и варикоцеле)

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)58457-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)58457-X/fulltext)



Possible impact of COVID-19 on fertility and assisted reproductive technologies (Возможное влияние COVID-19 на фертильность и вспомогательные репродуктивные технологии)

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)30513-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)30513-6/fulltext)



Finasteride use in the male infertility population: effects on semen and hormone parameters (Использование финастерида в популяции мужчин с бесплодием: влияние на параметры спермы и уровень гормонов)

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(13\)02786-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(13)02786-6/fulltext)



The predictive value of the first serum HCG level following transfer of a single, euploid, frozen embryo transfer (Прогностическое значение первого определения уровня ХГЧ в сыворотке крови

после переноса одиночного эуплоидного замороженного эмбриона)

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)62368-3/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)62368-3/fulltext)



Machine-learning algorithm incorporating capacitated sperm intracellular pH predicts conventional in vitro fertilization success in normospermic patients (Алгоритм машинного обучения, включающий внутриклеточный pH сперматозоидов после капацитации, у пациентов с нормоспермией является предиктором успешного традиционного экстракорпорального оплодотворения)

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)32552-8/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)32552-8/fulltext)



Infection precautions for SARS-CoV-2 in assisted reproduction centers – dodging an invisible bullet (Меры предосторожности при заражении SARS-CoV-2 в центрах вспомогательных репродуктивных технологий – уклонение от невидимой пули)

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(21\)00037-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(21)00037-6/fulltext)



Development and validation of a novel mail-in semen analysis system and the correlation between one hour and delayed semen analysis testing (Разработка и валидация новой почтовой системы анализа спермы и корреляция между результатами анализа спермы в течение 1-го часа и результатами отсроченного анализа)

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)32619-4/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)32619-4/fulltext)

# МИРОВАЯ АНДРОЛОГИЯ В ИНТЕРНЕТЕ

## ДАЙДЖЕСТ МИРОВЫХ СТАТЕЙ ПО АНДРОЛОГИИ



Efficacy of the second micro-testicular sperm extraction after failed first micro-testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia (Эффективность второй микрохирургической тестикулярной экстракции сперматозоидов после неудачной первой микрохирургической тестикулярной экстракции сперматозоидов у мужчин с необструктивной азооспермией)

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)32514-0/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)32514-0/fulltext)



From exome analysis in idiopathic azoospermia to the identification of a high-risk subgroup for occult Fanconi anemia (От анализа экзома при идиопатической азооспермии до выявления подгруппы высокого риска развития скрытой анемии Фанкони)

<https://andrologyacademy.net/highlighted-papers/clinical-andrology/77-from-exome-analysis-in-idiopathic-azoospermia-to-the-identification-of-a-high-risk-subgroup-for-occult-fanconi-anemia>



Access, barriers, and decisional regret in pursuit of fertility preservation among transgender and gender-diverse individuals (Доступность, барьеры и сожаление при принятии решений в погоне за сохранением фертильности у трансгендерных и гендерно-разнообразных индивидов)

[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(20\)32208-1/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(20)32208-1/fulltext)



External quality control of semen analysis reveals low compliance with WHO guidelines (Внешний контроль качества анализа спермы выявил низкое соответствие руководящим принципам ВОЗ)

<https://andrologyacademy.net/highlighted-papers/clinical-andrology/70-external-quality-control-of-semen-analysis-reveals-low-compliance-with-who-guidelines>



COVID-19 pandemics: shall we expect andrological consequences? (Пандемии COVID-19: следует ли ожидать андрологических последствий?)

<https://andrologyacademy.net/andrology-journal>

Составитель: А.В. Коньшев

# Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 1. Вирус гепатита В, вирус папилломы человека (обзор литературы)

**Е. Е. Брагина**

Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»; Россия, 119992 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40;  
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н. П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

**Контакты:** Елизавета Ефимовна Брагина [bragor@mail.ru](mailto:bragor@mail.ru)

*Интрагаметное вирусное инфицирование сперматозоидов может быть причиной истинной вертикальной передачи вирусов через половые клетки. В настоящее время в сперматозоидах обнаружены вирус папилломы человека (в том числе штаммы онкогенного риска), вирус гепатита В. Доказана возможность вертикальной передачи этих вирусов.*

*Интрагаметное инфицирование сперматозоидов вирусом папилломы человека и вирусом гепатита В приводит к аномалиям развития эмбриона и может стать причиной спонтанного аборта как после естественного зачатия, так и после зачатия с применением вспомогательных репродуктивных технологий.*

*Разработка адекватных методов диагностики интрагаметного вирусного инфицирования сперматозоидов позволит в некоторых случаях установить причину бесплодия и аномалий развития эмбриона и назначить необходимую противовирусную терапию на стадии подготовки к естественному зачатию или к применению вспомогательных репродуктивных технологий.*

**Ключевые слова:** сперматозоид, вирус гепатита В, вирус папилломы человека, интрагаметное инфицирование

**Для цитирования:** Брагина Е. Е. Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 1. Вирус гепатита В, вирус папилломы человека (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2020;21(4):12–9.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-12-19



## Viral infection of spermatozoa. Part 1. Hepatitis B virus and human papillomavirus (review)

**E. E. Bragina**

*A. N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University;  
Bld. 40, 1 Leninskie Gory, Moscow 119992, Russia;*

*N. P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia*

*Intragametral viral infection of spermatozoa can cause true vertical transmission of viruses through germ cells. Currently, human papillomavirus, including oncogenic risk strains, and hepatitis B virus, have been detected in spermatozoa. The possibility of vertical transmission of hepatitis B virus and human papillomavirus has been proven.*

*Intragametral infection of spermatozoa with viruses of human papillomavirus and hepatitis B virus leads to abnormalities in the development of the embryo and can cause spontaneous abortions both during natural conception and when using assisted reproductive technologies.*

*The development of adequate methods for diagnosing an intragametal spermatozoa virus infection will make it possible to find out, at least in some patients, the cause of infertility and pregnancy abnormalities and apply appropriate antiviral therapy in preparation for natural conception or the use of assisted reproductive technologies.*

**Key words:** spermatozoa, hepatitis B virus, human papillomavirus, intragametal infection

**For citation:** Bragina E. E. Viral infection of spermatozoa. Part 1. Hepatitis B virus and human papillomavirus (review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):12–9.

### Введение

Бактерии, вирусы и простейшие инфицируют половые пути мужчин и ухудшают их фертильность. Многие из них передаются половым путем [1]. Такие микробные патогены могут оказывать прямое вредное воздействие на сперматозоиды, например снижая

их подвижность или индуцируя апоптоз. Они могут также косвенно влиять на дифференцировку сперматозоидов и функцию половых органов, стимулируя секрецию воспалительных цитокинов [2].

Тем не менее вопрос о роли вирусного инфицирования в нарушении фертильности до сих пор остается

дискуссионным. Еще в 2001 г. N. Dejucq и B. Jégou описали способность вирусов инфицировать ткани репродуктивного тракта человека и животных, а также последствия этих вирусных инфекций [3]. С тех пор появилось довольно много публикаций, посвященных влиянию вирусного инфицирования на репродуктивную систему мужчин, в том числе несколько обзоров [4–7]. Их авторы рассматривают в основном общие патологические процессы, связанные с нарушением сперматогенеза. К ним относятся: а) острые или хронические системные инфекции, которые могут приводить к нарушению гормонального статуса и сперматогенеза; б) вирусный орхит, который напрямую ухудшает выработку спермы; в) изменение секреторной функции и продукция воспалительных цитокинов, индуцирующие обструкцию. Тестикулярную ткань рассматривают как резервуар вирусов, поскольку ее особенностью является «иммунная привилегия» — ограничение иммунного ответа из-за гематотестикулярного барьера и локальной иммуносупрессии [8]. Эта особенность позволяет вирусам сохраняться в тестикулярной ткани даже при отсутствии их репликации.

Возможность инфицирования сперматогонимальных клеток и самих сперматозоидов предполагалась ранее, однако этот вопрос не получил широкого освещения в медицинской литературе. С появлением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) он приобрел особое значение. Если вирусы, вызывающие заболевания урогенитальных органов, локализованы только в семенной жидкости и несперматогенных клетках, следует учитывать возможность функционирования эякулята в качестве субстрата-переносчика вирусных заболеваний, в том числе инфекций, передаваемых половым путем. В этом случае пациенты остаются в сфере интересов врачей-венерологов, которые должны следовать рекомендациям по диагностике инфекций. Но при инфицировании самих половых клеток возникает проблема их освобождения от вирусов и могут быть затронуты механизмы репродукции. Обсуждаемыми клиническими последствиями вирусного инфицирования сперматозоидов являются повышенный риск ранних спонтанных аборт и неудач ВРТ, а также более высокая частота идиопатического мужского бесплодия. Знание механизмов инфицирования сперматозоидов позволит выяснить причины вызываемого вирусами «идиопатического» мужского бесплодия и бесплодия в паре, а также разработать соответствующие методы терапии.

В настоящем обзоре мы рассматриваем данные об инфицировании эякулята ДНК-содержащими вирусами, такими как вирус гепатита В (ВГВ), вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус простого герпеса и цитомегаловирус, и РНК-содержащими вирусами, такими как вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека и вирус Зика. При этом мы будем уделять

основное внимание известным случаям вирусного инфицирования сперматозоидов и его влиянию на фертильность. Наконец, мы не могли обойти вниманием вопрос о возможном воздействии на мужскую репродуктивную систему коронавируса SARS-CoV-2.

### 1. Вирус гепатита В

Вирус гепатита В — вирус из семейства *Hepadnaviridae*, содержащий кольцевую неспиральную ДНК, частично двойную, со сложным жизненным циклом, который проходит в ядре и в цитоплазме. Хотя принято считать, что ВГВ имеет сродство только к гепатоцитам, однако в период инфекции его обнаруживают за пределами печени и крови, в частности в тестикулярной ткани [9] и в эякуляте [10]. Выявлено снижение концентрации сперматозоидов, уменьшение количества подвижных, жизнеспособных и морфологически нормальных сперматозоидов у пациентов, инфицированных ВГВ [11]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что инкубация сперматозоидов человека совместно с антигенами ВГВ снижает подвижность [12] и индуцирует апоптоз сперматозоидов [13].

В ряде публикаций приводятся данные о том, что инфицирование мужчины ВГВ не влияет на качество эмбрионов и результат применения ВРТ [14, 15]. С другой стороны, имеются сведения об ухудшении результатов применения ВРТ у инфицированных ВГВ пациентов [16]. G. Cito и соавт. установили, что инфицирование мужчины ВГВ связано со значительно более низкой частотой оплодотворения и дробления [17]. Тем не менее не было обнаружено существенных различий в частоте имплантации, клинической беременности, спонтанных аборт и живорождений между группами. Все авторы отмечают ограничения, связанные с небольшими размерами выборки.

**1.1. Инфицирование сперматозоидов ВГВ.** ДНК ВГВ была обнаружена M. Hadchouel и соавт. в сперматозоидах 2 из 17 пациентов с острой формой гепатита, причем выявлена интеграция ДНК ВГВ в ДНК клеток-хозяев [18]. F. Davison и соавт. методом молекулярной гибридизации определили наличие ДНК ВГВ в сперматозоидах 14 пациентов с хроническим носительством HBsAg [19]. Используя флюоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescent *in situ* hybridization, FISH), J.M. Huang и соавт. выявили интеграцию ДНК ВГВ в хромосомы сперматозоидов носителей ВГВ. Авторы продемонстрировали неспецифическое мутагенное воздействие ВГВ на хромосомы сперматозоидов и предположили, что инфицирование сперматозоидов ВГВ может вызывать наследственные хромосомные aberrации [20]. E. Moretti и соавт. обнаружили тенденцию к повышению содержания диплоидных сперматозоидов у пациентов с хроническим гепатитом В [21].

Сперматозоиды могут быть вектором, осуществляющим вертикальную передачу ВГВ в оплодотворенную

яйцеклетку. S. Wang и соавт. исследовали 8 внутриутробно инфицированных абортусов от пар, в которых женщина не имела маркеров инфекции, а мужчина был инфицирован. В 6 случаях у отца и плода ДНК амплифицировали методом вложенной полимеразной цепной реакции, а затем секвенировали S-ген (примерно 660 нуклеотидов); в 2 случаях у отца и плода секвенировали C-ген (примерно 2321 нуклеотид). ДНК ВГВ обнаружили в эякуляте и в сперматозоидах мужчин-носителей ВГВ. Гомология последовательности оснований ДНК ВГВ, выделенной от отца и плода, была высокой. В 6 случаях у отца и плода выявлен один и тот же подтип вируса, в 4 случаях сиквенсы фрагментов были идентичны у отца и плода. Обнаружено 11 точечных мутаций, общих для отца и плода [22]. Эти результаты позволили утверждать о том, что в дискордантных парах, в которых мужчина инфицирован ВГВ, имеет место истинная вертикальная передача вируса через половые клетки при оплодотворении.

Эти данные были подтверждены на модельной системе. При межвидовом оплодотворении ооцитов хомяка сперматозоидами человека, несущими плазмидную ДНК ВГВ, установлено, что гены ВГВ способны реплицироваться [23] и экспрессироваться на стадии двухклеточного эмбриона [24].

Y. Zhong и соавт. [25] продемонстрировали, что транскрипционная активность ВГВ, попавшего в эмбрион при оплодотворении, зависит от активности генов хозяина. После оплодотворения в цитоплазме ооцита происходит деконденсация хроматина сперматозоида, что имеет большое значение для его активации, и гипометилирование генома эмбриона [26]. Оказалось, что гипометилирование и активация генов ВГВ происходят параллельно с гипометилированием генов эмбриона [27].

**1.2. Влияние инфицирования сперматозоидов ВГВ на репродукцию.** Инфицирование сперматозоидов ВГВ может быть причиной невынашивания беременности, ставшей результатом применения ВРТ. Y. Kong и соавт. исследовали 18 эмбрионов, полученных от 9 дискордантных пар после применения ВРТ. У женщин не выявлены антитела к антигену ВГВ, у мужчин выявлен хронический гепатит В. Авторы не указали статус инфицирования сперматозоидов и сообщили только о проведении экстракорпорального оплодотворения, которое подразумевает использование очищенной фракции сперматозоидов. В качестве контроля исследовали 84 эмбриона от 50 пар, не инфицированных ВГВ. В 5 эмбрионах, полученных при использовании сперматозоидов одного из пациентов, обнаружили информационную РНК ВГВ, что является свидетельством репликации вируса в клетках эмбриона. Эти эмбрионы были успешно имплантированы, но затем произошел спонтанный аборт на раннем сроке. Таким образом, авторы продемонстрировали,

что вертикальная передача ВГВ, репликация вируса в клетках эмбриона и, как следствие, самопроизвольное прерывание беременности на ранних сроках имеет место при инфицировании сперматозоидов ВГВ [28].

Вышеописанные результаты позволяют сделать заключение о том, что риск инфицирования сперматозоидов, действующих как вектор у инфицированных ВГВ мужчин, не является абсолютным. Процедуры очистки сперматозоидов достаточно эффективны при инфицировании семенной жидкости [29]. При этом вирусная нагрузка сперматозоидов не стопроцентная, поэтому шансы на оплодотворение неинфицированным сперматозоидом достаточно велики, о чем свидетельствует работа Q.X. Cai, Y.Y. Zhu. Авторы обследовали 164 пары, у которых родились дети в результате естественного зачатия и в которых мужчина, по данным серологического анализа, был носителем ВГВ. Ни один из новорожденных не был инфицирован [30]. Авторы высказали предположение, что вертикальная передача через мужские половые клетки маловероятна [30], однако в свете рассмотренных выше исследований [22, 28] можно скорее предполагать, что существует механизм элиминации инфицированных плодов.

В дискордантных парах, в которых мужчина инфицирован ВГВ, вакцинирование женщины в большинстве случаев позволяет предотвратить передачу инфекции, однако наличие интегрированного вируса в сперматозоидах не позволяет полностью исключить вертикальную передачу инфекции плоду.

## 2. Вирус папилломы человека

Вирусы папилломы человека входят в семейство *Papillomaviridae*. Всего идентифицировано более 100 типов ВПЧ, около 40 типов поражают аногенитальную область. Приблизительно 45 генотипов ВПЧ классифицированы как штаммы низкого онкогенного риска (вызывают аногенитальные бородавки и легкую дисплазию) и штаммы высокого онкогенного риска (вызывают тяжелую дисплазию и рак аногенитальной области) [31].

Вопрос о влиянии инфицирования ВПЧ на репродуктивное здоровье женщин, исход беременности и вероятность инфицирования новорожденных широко обсуждается [32]. В клиническом исследовании с участием женщин, которые воспользовались ВРТ, выявлено значительное снижение частоты наступления беременности при обнаружении ВПЧ в цервикальном канале [33]. Но данные о фактической частоте самопроизвольных абортов и осложнений беременности при естественном зачатии у женщин, инфицированных ВПЧ, достаточно противоречивы [34].

Связь инфицирования ВПЧ сперматозоидов с неблагоприятными исходами беременности не доказана. Влияние инфицирования ВПЧ на фертильность



мужчин привлекает гораздо меньшее внимание. Распространенность различных типов ВПЧ среди мужчин, по разным данным, варьирует от 1,3 до 72,9 %. Такой разброс объясняется различиями методов отбора проб и методов выявления вируса [35].

Сперма является одним из субстратов инфицирования ВПЧ, вирусы выявляются в семенной жидкости, в негерминативных клетках эякулята и в сперматозоидах [36]. Продемонстрировано наличие ДНК ВПЧ в очищенной фракции подвижных сперматозоидов [37]. С. Foresta и соавт. выявляли ДНК ВПЧ методом полимеразной цепной реакции в сперме 200 мужчин. ДНК ВПЧ была обнаружена в сперме 53,8 % пациентов с генитальными бородавками, 40,9 % партнеров инфицированных женщин, 10,2 % инфертильных пациентов и 2,2 % фертильных мужчин контрольной группы. Применение FISH позволило определить инфицированные клетки — сперматозоиды либо негерминативные клетки. Авторы отметили, что инфицированные ВПЧ сперматозоиды статистически значимо чаще были выявлены у мужчин с нарушением фертильности, в то время как у пациентов с другими факторами риска более часто были инфицированы слушечные эпителиальные клетки [38]. М.Д. Kaspersen и соавт. обнаружили ВПЧ у 16,0 % доноров спермы, из них у 66,7 % — ВПЧ высокого онкогенного риска, а у 5,3 % доноров были выявлены 2 или более генотипа ВПЧ [39].

Недавние результаты позволяют предположить наличие взаимосвязи между инфицированием спермы ВПЧ, случаями идиопатической астенозооспермии и мужского бесплодия, но однозначно утверждать, что инфицирование спермы ВПЧ влияет на показатели спермограммы, в данный момент нельзя. Некоторые исследователи опубликовали данные о связи ВПЧ с плохим качеством сперматозоидов (снижением подвижности сперматозоидов, уменьшением общего количества сперматозоидов, количества сперматозоидов с нормальной морфологией и жизнеспособных форм) [38, 40, 41]. В других работах не обнаружено какой-либо связи между наличием ВПЧ в сперме и изменением параметров спермы [42–44]. Противоречивы и данные о влиянии инфицирования ВПЧ на фрагментацию ДНК сперматозоидов. М.Д. Kaspersen и соавт. не обнаружили повышения индекса фрагментации ДНК [45], а Л. Воегт и соавт. сообщили о более высоком индексе фрагментации ДНК сперматозоидов у пациентов с инфицированным эякулятом по сравнению с пациентами с неинфицированным эякулятом [46]. Выводы данных исследований ограничены вследствие небольшого размера выборки и разнородности исследуемых групп (27 доноров спермы и 113 пациентов с нарушением фертильности соответственно).

**2.1. Инфицирование сперматозоидов ВПЧ.** Известно, что ДНК ВПЧ может встраиваться в геном инфицированной клетки либо существовать в автономном

состоянии, что сближает их с бактериальными эписомами [47]. Однако в научной литературе мы не обнаружили сведений об интеграции ДНК ВПЧ в геном сперматозоидов. R. Schillaci и соавт. методом FISH обнаружили прикрепление ВПЧ к экваториальному сегменту головки сперматозоидов у 24 из 308 пациентов клиники ВРТ [43]. Аналогичные данные получены J. Pérez-Andino и соавт. с помощью реакции иммунофлюоресценции при исследовании *in vivo* нефиксированных сперматозоидов, инкубированных с мечеными капсидами ВПЧ [48]. В другом исследовании авторы продемонстрировали, что капсидный белок ВПЧ L1 и гликозаминогликан сперматозоидов синдекан 1 совместно локализуются в экваториальном сегменте головки сперматозоида, что позволило авторам предположить, что ВПЧ инфицирует сперму путем первичного связывания с синдеканом 1 [49]. Экваториальный сегмент — это часть сперматозоида, которая связывается и затем сливается с оболочкой яйцеклетки [50]. Возможно, именно с этим связано негативное влияние ВПЧ на оплодотворение. Стандартная процедура очистки сперматозоидов не влияет на степень связывания сперматозоидов и ВПЧ [51]. Возможно, более результативен метод очистки сперматозоидов от ВПЧ с использованием гепариназы III, предложенный A. Garolla и соавт. [52].

Тем не менее при анализе микрофотографий, представленных в работе С. Foresta и соавт., видно, что сигнал зондов ВПЧ находится в ядре сперматозоидов [38]. Присутствие ДНК ВПЧ в головках сперматозоидов криоконсервированной спермы пациентов с раком яичек (которую получали до начала противоопухолевого лечения в целях дальнейшего использования для зачатия) было выявлено с помощью FISH [53]. Онкологическим пациентам предлагается криоконсервация спермы до начала противоопухолевой терапии, поскольку фертильность после облучения или химиотерапии не всегда восстанавливается. А. Garolla и соавт. обнаружили инфицирование ВПЧ в 6 (6,1 %) из 98 образцов пациентов с раком яичек после орхидэктомии до химиолучевой терапии и в 2 (3,3 %) из 60 контрольных образцов. Вирусная нагрузка была статистически значимо выше в эякуляте пациентов с раком яичек по сравнению с контролем. Авторы подчеркивают, что, отмечая этот факт, не предполагают связи инфицирования сперматозоидов ВПЧ с развитием онкологического заболевания, и отмечают, что использование таких сперматозоидов для оплодотворения с применением ВРТ может влиять на развитие эмбрионов [53].

**2.2. Влияние инфицирования сперматозоидов ВПЧ на репродукцию.** Сперматозоиды, в которые была помещена плазида с трансфицированными генами ВПЧ E6/E7, способны пенетрировать ооциты хомяка [49]. Вирусные гены E6/E7 в искусственной плазмиде связали с геном GPS, кодирующим флюоресцирующий



белок. Транскрипция вирусных генов в ооцитах с зеленой флюоресценцией была подтверждена методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Авторы также показали, что при оплодотворении инфицированные сперматозоиды способны вносить белок ВПЧ в яйцеклетку хомяка. Эти данные доказывают, что гены ВПЧ, внесенные сперматозоидами, могут активно транскрибироваться в оплодотворенной яйцеклетке.

Яркой иллюстрацией тезиса о связи инфицирования сперматозоидов и нарушений беременности служит исследование А. Garolla и соавт. [54]. Методом FISH с зондами к ДНК ВПЧ обследовали 226 мужчин из бесплодных пар. ВПЧ обнаружен в сперме 54 пациентов. У 28 (51,9 %) из 54 вирус обнаружен в сперматозоидах, у 8 (14,8 %) – в клетках эпителия, у 14 (25,9 %) – в сперматозоидах и клетках эпителия. За 6 мес в 14 (8,1 %) из 174 пар, в которых у мужчин сперматозоиды были неинфицированными, наступила спонтанная беременность. В тех парах, в которых у мужчин выявлены инфицированные сперматозоиды, беременность за 6 мес не наступила ни в одном случае. В течение последующих 12 мес применяли ВРТ. Внутриматочная инсеминация была успешной у 12 (20 %) из 60 пар, в которых у мужчин сперматозоиды были неинфицированными, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида была успешной у 40 (40,8 %) из 98 таких пар. Среди пар, в которых у мужчин выявлены инфицированные сперматозоиды, внутриматочная инсеминация была успешной в 2 (9,5 %) из 21 случая, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида – в 6 (18,2 %) из 33. При успешном применении ВРТ в 3 случаях были инфицированы сперматозоиды, в 1 случае – только клетки эпителия, в 2 случаях – и эпителий, и сперматозоиды [54].

Частота оплодотворения не зависела от наличия инфекции (86,7 % у неинфицированных и 84,8 % у инфицированных пациентов), а частота формирования бластоцист статистически значимо различалась (54,1 % у неинфицированных и 27,3 % у инфицированных). Из 8 беременностей, наступивших в парах с инфицированным мужчиной, только 3 в период написания статьи продолжались, а в 5 (62,5 %) случаях произошел спонтанный аборт. В парах с неинфицированным мужчиной спонтанный аборт произошел в 11 (16,7 %) из 66 случаев беременности. Локализация ВПЧ различалась при продолжающейся беременности и при спонтанном abortе: в первом случае ВПЧ найден только в клетках эпителия, в последнем – в клетках эпителия и в сперматозоидах. Все случаи невынашивания беременности в парах с инфицированным мужчиной происходили на ранних сроках – на 5–6-й неделе.

Исследуя механизмы повреждающего действия ВПЧ на эмбрионы, J. H. Calinisan и соавт. обнаружили фрагментацию ДНК в бластоцистах, инфицированных ДНК

ВПЧ 16-го типа [55]. Способность ДНК ВПЧ 16-го типа индуцировать фрагментацию ДНК и последующую гибель бластоцисты была также подтверждена Н. You и соавт. [56].

А.А. Henneberg и соавт. подтвердили наличие прямого ингибирующего действия ВПЧ 16-го типа на рост бластоцист, но это действие оказалось стадиейспецифичным: оно проявляется только на самой ранней стадии развития – стадии двухклеточного эмбриона, но не на стадии 4- или 8-клеточного [57]. Для методов экстракорпорального оплодотворения это обстоятельство, по-видимому, имеет большое значение. В проспективном исследовании по этой теме сообщалось о значительном увеличении частоты невынашивания беременности после применения ВРТ у пар, в которых у мужчин в сперме обнаруживали ВПЧ (66,7 %), по сравнению с данным показателем в парах с неинфицированным мужчиной (15 %). При этом частота выкидышей при заражении обоих партнеров составила 100 % [58]. Имеются данные, свидетельствующие о снижении частоты наступления клинической беременности у субфертильных женщин после внутриматочной инсеминации ВПЧ-положительной спермой (2,9 % против 11,1 % на цикл) [59]. S. Tangal и соавт. обнаружили, что при оплодотворении ВПЧ-положительной спермой получено значительно меньшее количество эмбрионов, имеющих хорошее качество на день переноса. Ранние спонтанные abortы в парах с инфицированным ВПЧ мужчиной произошли в 33 % случаев (в неинфицированных парах – в 10 %) [60].

Важные в плане терапии результаты опубликовали А. Garolla и соавт. Они показали, что вакцинация мужчин, в сперматозоидах которых выявлена ДНК ВПЧ, приводила к улучшению параметров спермограммы и увеличению частоты наступления естественной беременности и частоты живорождений. Вакцинации подверглись 79 пациентов, а 72 пациента от вакцинации отказались (контрольная группа). Частота наступления беременности составила 38,9 % в вакцинированной группе и 15 % в контрольной, при этом беременность завершилась родами в 29 и 4 случаях соответственно, выкидышем – в 1 и 7 случаях. У вакцинированных пациентов наблюдалась более высокая подвижность сперматозоидов, пониженный уровень антиспермальных антител и реже выявлялся ВПЧ как в сперматозоидах, так и в несперматогенных клетках. Все выкидыши в контрольной группе были связаны с обнаружением ДНК ВПЧ в сперматозоидах, поэтому авторы сделали вывод о том, что обнаружение ДНК ВПЧ в сперматозоидах является прогностическим фактором неблагоприятного исхода беременности [61].

Таким образом, как в экспериментах на животных, так и в исследованиях с участием пациентов *in vivo* было обнаружено, что сперматозоиды могут переносить в ооцит прикрепившиеся вирусы, что геном ВПЧ

экспрессируется в оплодотворенных ооцитах, бластоцистах и трофобластах. Вирусный геном может вызывать ингибирование роста зиготы, ухудшение формирования бластоцисты, ингибирование хетчинга бластоцист, фрагментацию ДНК и апоптоз, приводя к повышению частоты гибели эмбрионов на ранних стадиях.

Большинство проанализированных данных свидетельствует о том, что инфицирование сперматозоидов ВПЧ может быть причиной снижения фертильности посредством различных механизмов, действующих

на разных этапах развития эмбриона [62], хотя имеются и противоположные данные: S. Tangal и соавт. не обнаружили различий в частоте имплантации яйцеклетки, наступления беременности и раннего выкидыша у пар, подвергшихся воздействию ВПЧ, и неинфицированных пар [60]. Дальнейшие исследования необходимы для лучшего понимания влияния ВПЧ-инфекции на частоту раннего невынашивания беременности и других неблагоприятных исходов беременности.

## R E F E R E N C E S / Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Gimenes F., Souza R.P., Bento J.C. et al. Male infertility: a public health issue caused by sexually transmitted pathogens. *Nat Rev Urol* 2014;11(12):672–87. DOI: 10.1038/nrurol.2014.285.
2. Guazzone V.A., Jacobo P., Theas M.S. et al. Cytokines and chemokines in testicular inflammation: a brief review. *Microsc Res Tech* 2009;72(8):620–8. DOI: 10.1002/jemt.20704.
3. Dejucq N., Jégou B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001;65(2):208–31. DOI: 10.1128/MMBR.65.2.208-231.2001.
4. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A. et al. Sperm viral infection and male infertility: focus on HBV, HCV, HIV, HPV, HSV, HCMV, and AAV. *J Reprod Immunol* 2013;100(1):20–9. DOI: 10.1016/j.jjri.2013.03.004.
5. Salam A.P., Horby P.W. The breadth of viruses in human semen. *Emerg Infect Dis* 2017;23(11):1922–24. DOI: 10.3201/eid2311.171049.
6. Spornraft-Ragaller P., Vårwig-Janßen D. [Sexually transmitted infections and male fertility]. *Hautarzt* 2018;69(12):1006–13. DOI: 10.1007/s00105-018-4300-9.
7. Liu W., Han R., Wu H., Han D. Viral threat to male fertility. *Andrologia* 2018;50(11):e13140. DOI: 10.1111/and.13140.
8. Li N., Wang T., Han D. Structural, cellular and molecular aspects of immune privilege in the testis. *Front Immunol* 2012;3:152. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00152.
9. Lang Z.W. [Distribution of hepatitis B virus in testicle tissue in patients with hepatitis B infection (In Chinese)]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1993;73(6):329–31, 379.
10. Qian W.P., Tan Y.Q., Chen Y. et al. Rapid quantification of semen hepatitis B virus DNA by real-time polymerase chain reaction. *World J Gastroenterol* 2005;11(34):5385–89. DOI: 10.3748/wjg.v11.i34.5385.
11. Karamolahi S., Yazdi R.S., Zangeneh M. et al. Impact of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection on sperm parameters of infertile men. *Int J Reprod Biomed* 2019;17(8):551–56. DOI: 10.18502/ijrm.v17i8.4820.
12. Oger P., Yazbeck C., Gervais A. et al. Adverse effects of hepatitis B virus on sperm motility and fertilization ability during IVF. *Reprod Biomed Online* 2011;23(2):207–12. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.04.008.
13. Huang J.H., Zhong Y., Fang X.W. et al. Hepatitis B virus S protein enhances sperm apoptosis and reduces sperm fertilizing capacity *in vitro*. *PLoS One* 2013;8(7):e68688. DOI: 10.1371/journal.pone.0068688.
14. Zhao E.Y., Chen S.L., Sun L. et al. [Influence of chronic HBV infection in the husband on the outcome of IVF-ET treatment (In Chinese)]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2007;27(12):1827–9.
15. Bu Z., Kong H., Li J. et al. Effect of male hepatitis B virus infection on outcomes of *in vitro* fertilization and embryo transfer treatment: insights from couples undergoing oocyte donation. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(7):1860–6.
16. Lee V.C., Ng E.H., Yeung W.S., Ho P.C. Impact of positive hepatitis B surface antigen on the outcome of IVF treatment. *Reprod Biomed Online* 2010;21(5):712–17. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.06.036.
17. Hepatitis B surface antigen seropositive men in serodiscordant couples: effects on the assisted reproductive outcomes. *World J Mens Health* 2021;39(1):99–100. DOI: 10.5534/wjmh.190121.
18. Hadchouel M., Scotto J., Huret J.L. et al. Presence of HBV DNA in spermatozoa: a possible vertical transmission of HBV via the germ line. *J Med Virol* 1985;16(1):61–6. DOI: 10.1002/jmv.1890160109.
19. Davison F., Alexander G.J., Trowbridge R. et al. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes, of chronic HbsAg carriers. A lack of relationship with serum markers of replication. *J Hepatol* 1987;4(1):37–44. DOI: 10.1016/s0168-8278(87)80007-7.
20. Huang J.M., Huang T.H., Qiu H.Y. et al. Effects of hepatitis B virus infection on human sperm chromosomes. *World J Gastroenterol* 2003;9(4):736–40. DOI: 10.3748/wjg.v9.i4.736.
21. Moretti E., Federico M.G., Giannerini V. et al. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in a group of patients with chronic hepatitis B and C. *Andrologia* 2008;40(3):173–8. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00818.x.
22. Wang S., Peng G., Li M. et al. Identification of hepatitis B virus vertical transmission from father to fetus by direct sequencing. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(1):106–13.
23. Ali B.A., Huang T.H., Xie Q.D. Detection and expression of hepatitis B virus X gene in one and two-cell embryos from golden hamster oocytes *in vitro* fertilized with human spermatozoa carrying HBV DNA. *Mol Reprod Dev* 2005;70(1):30–6. DOI: 10.1002/mrd.20185.
24. Ali B.A., Huang T.H., Salem H.H. et al. Expression of hepatitis B virus genes in early embryonic cells originated from hamster ova and human spermatozoa transfected with the complete viral genome. *Asian J Androl* 2006;8(3):273–9. DOI: 10.1111/j.1745-7262.2006.00141.x.
25. Zhong Y., Liu D.L., Ahmed M.M. et al. Transcription and regulation of hepatitis B virus genes in host sperm cells. *Asian J Androl* 2018;20(3):284–89. DOI: 10.4103/aja.aja\_46\_17.
26. Santos F., Dean W. Epigenetic reprogramming during early development in mammals. *Reproduction* 2004;127(6):643–51. DOI: 10.1530/rep.1.00221.
27. Zhong C., Lu H., Han T. et al. CpG methylation participates in regulation of hepatitis B virus gene expression in host sperm and sperm-derived embryos. *Epigenomics* 2017;9(2):123–25. DOI: 10.2217/epi-2016-0129.
28. Kong Y., Liu Y., Liu X. et al. Relationship between the mechanism

- of hepatitis B virus father-infant transmission and pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(1):253–57. DOI: 10.1007/s00404-016-4231-6.
29. Peters D.D., Marschall S., Mahabir E. et al. Risk assessment of mouse hepatitis virus infection via *in vitro* fertilization and embryo transfer by the use of zona-intact and laser-microdissected oocytes. *Biol Reprod* 2006;74(2):246–52. DOI: 10.1095/biolreprod.105.045112.
30. Cai Q.X., Zhu Y.Y. Is hepatitis B virus transmitted via the male germ line? A seroepidemiological study in fetuses. *Int J Infect Dis* 2013;17(1):e54–8. DOI: 10.1016/j.ijid.2012.09.002.
31. Egawa N., Egawa K., Griffin H., Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Viruses* 2015;7(7):3863–90. DOI: 10.3390/v7072802.
32. Medeiros L.R., Ethur A.B., Hilgert J.B. et al. Vertical transmission on human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica* 2005;21(4):1006–15. DOI: 10.1590/s0102-311x2005000400003.
33. Spandorfer S.D., Bongiovanni A.M., Fasioulotis S. et al. Prevalence of cervical human papillomavirus in women undergoing *in vitro* fertilization and association with outcome. *Fertil Steril* 2006;86(3):765–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.01.051.
34. Ambühl L.M., Baandrup U., Dybkær K. et al. Human papillomavirus infection as a possible cause of spontaneous abortion and spontaneous preterm delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016;2016:3086036. DOI: 10.1155/2016/3086036.
35. Dunne E.F., Nielson C.M., Stone K.M. et al. Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006;194(8):1044–57. DOI: 10.1086/507432.
36. Capra G., Schillaci R., Bosco L. et al. HPV infection in semen: results from a new molecular approach. *Epidemiol Infect* 2019;147:e177. DOI: 10.1017/S0950268819000621.
37. Pao C.C., Yang F.P., Lai Y.M. Preferential retention of the E6 and E7 regions of the human papilloma virus type 18 genome by human sperm cells. *Fertil Steril* 1996;66(4):630–3. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)58580-x.
38. Foresta C., Pizzol D., Moretti A. et al. Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. *Fertil Steril* 2010;94(5):1723–7. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.11.012.
39. Kaspersen M.D., Larsen P.B., Ingerslev H.J. et al. Identification of multiple HPV types on spermatozoa from human sperm donors. *PloS One* 2011;6(3):e18095. DOI: 10.1371/journal.pone.0018095.
40. Jeršovienė V., Gudlevičienė Ž., Rimienė J., Butkauskas D. Human papillomavirus and infertility. *Medicina (Kaunas)* 2019;55(7):377. DOI: 10.3390/medicina55070377.
41. Евдокимов В.В., Науменко В.А., Тюленев Ю.А. и др. Количественная оценка ДНК вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и герпесвирусов человека у мужчин при нарушении фертильности. *Вопросы вирусологии* 2016;61(2):63–8. [Evdokimov V.V., Naumenko V.A., Tulenev Yu.A. et al. Quantitative DNA evaluation of the high carcinogenic risk of human papilloma viruses and human herpes viruses in males with fertility disorders. *Voprosy virusologii = Problems of virology* 2016;61(2):63–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-2-63-68.
42. Golob B., Poljak M., Verdenik I. et al. High HPV infection prevalence in men from infertile couples and lack of relationship between seminal HPV infection and sperm quality. *Biomed Res Int* 2014;2014:956901. DOI: 10.1155/2014/956901.
43. Schillaci R., Capra G., Bellavia C. et al. Detection of oncogenic human papillomavirus genotypes on spermatozoa from male partners of infertile couples. *Fertil Steril* 2013;100(5):1236–40. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.06.042.
44. Luttmner R., Dijkstra M.G., Snijders P.J. et al. Presence of human papillomavirus in semen in relation to semen quality. *Hum Reprod* 2016;31(2):280–6. DOI: 10.1093/humrep/dev317.
45. Kaspersen M.D., Bungum M., Fedder J. et al. No increased sperm DNA fragmentation index in semen containing human papillomavirus or herpesvirus. *Andrology* 2013;1(3):361–4. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2013.00067.x.
46. Boeri L., Capogrosso P., Ventimiglia E. et al. High-risk human papillomavirus in semen is associated with poor sperm progressive motility and a high sperm DNA fragmentation index in infertile men. *Hum Reprod* 2019;34(2):209–17. DOI: 10.1093/humrep/dey348.
47. Винокурова С.В. Генетические и эпигенетические механизмы регуляции вирусов папилломы человека. *Успехи молекулярной онкологии* 2016;3(2):18–25. [Vinokurova S.V. Genetic and epigenetic mechanisms of regulation of human papillomavirus. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2016;3(2):18–25. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2313-805X-2016-3-2-18-25.
48. Pérez-Andino J., Buck C.B., Ribbeck K. Adsorption of human papillomavirus 16 to live human sperm. *PloS One* 2009;4(6):e5847. DOI: 10.1371/journal.pone.0005847.
49. Foresta C., Patassini C., Bertoldo A. et al. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One* 2011;6(3):e15036. DOI: 10.1371/journal.pone.0015036.
50. Anifandis G., Messini C., Dafopoulos K. et al. Molecular and cellular mechanisms of sperm-oocyte interactions opinions relative to *in vitro* fertilization (IVF). *Int J Mol Sci* 2014;15(7):12972–97. DOI: 10.3390/ijms150712972.
51. Foresta C., Pizzol D., Bertoldo A. et al. Semen washing procedures do not eliminate human papilloma virus sperm infection in infertile patients. *Fertil Steril* 2011;96(5):1077–82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.04.009.
52. Garolla A., Lenzi A., Palù G. et al. Human papillomavirus sperm infection and assisted reproduction: a dangerous hazard with a possible safe solution. *Hum Reprod* 2012;27(4):967–73. DOI: 10.1093/humrep/des009.
53. Garolla A., Pizzol D., Bertoldo A. et al. Testicular cancer and HPV semen infection. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012;3:172. DOI: 10.3389/fendo.
54. Garolla A., Engl B., Pizzol D. et al. Spontaneous fertility and *in vitro* fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil Steril* 2016;105(1):65–72.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.018.
55. Calinisan J.H., Chan S.R., King A., Chan P.J. Human papillomavirus and blastocyst apoptosis. *J Assist Reprod Genet* 2002;19(3):132–6. DOI: 10.1023/a:1014736805127.
56. You H., Liu Y., Carey M.J. et al. Defective 3A trophoblast-endometrial cell adhesion and altered 3A growth and survival by human papillomavirus type 16 oncogenes. *Mol Cancer Res* 2002;1(1):25–31.
57. Henneberg A.A., Patton W.C., Jacobson J.D., Chan P.J. Human papilloma virus DNA exposure and embryo survival is stage-specific. *J Assist Reprod Genet* 2006;23(6):255–9. DOI: 10.1007/s10815-006-9030-8.
58. Perino A., Giovannelli L., Schillaci R. et al. Human papillomavirus infection in couples undergoing *in vitro* fertilization procedures: impact on reproductive outcomes. *Fertil Steril* 2011;95(5):1845–8. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.047.
59. Depuydt C.E., Donders G.G.G., Verstraete L. et al. Infectious human papillomavirus virions in semen reduce clinical pregnancy rates in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2019;111(6):1135–44. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.002.
60. Tangal S., Taşçı Y., Pabuççu E.G. et al. DNA fragmentation index and human papilloma virus in males with previous



assisted reproductive technology failures.  
Turk J Urol 2018;45(1):12–6.  
DOI: 10.5152/tud.2018.96393.  
61. Garolla A., De Toni L., Bottacin A. et al.  
Human papillomavirus prophylactic  
vaccination improves reproductive

outcome in infertile patients  
with HPV semen infection: a retrospective  
study. Sci Rep 2018;8(1):912.  
DOI: 10.1038/s41598-018-19369-z.  
62. Gizzo S., Ferrari B.,  
Noventa M. et al. Male and couple

fertility impairment due to HPV-DNA  
sperm infection: update on molecular  
mechanism and clinical impact –  
systematic review. Biomed  
Res Int 2014;230263.  
DOI: 10.1155/2014/230263.

**ORCID автора / ORCID of author**

Е.Е. Брагина / E.E. Bragina: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Author declared about the absence of conflict of interest.

**Финансирование.** Работа проведена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was conducted without any sponsorship.

## Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Зика (обзор литературы)

Е. Е. Брагина

Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»; Россия, 119992 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40;  
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. Н. П. Бочкова»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Елизавета Ефимовна Брагина [bragor@mail.ru](mailto:bragor@mail.ru)

*Интрагаметное вирусное инфицирование сперматозоидов может быть причиной истинной вертикальной передачи вирусов через половые клетки. В сперматозоидах обнаружены вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Зика. Доказана возможность вертикальной передачи вируса иммунодефицита человека, вируса простого герпеса, вируса Зика.*

*Интрагаметное инфицирование сперматозоидов герпесвирусами приводит к аномалиям развития эмбриона и может являться причиной спонтанных аборт как при естественном зачатии, так и при применении вспомогательных репродуктивных технологий. Разработка методов диагностики интрагаметного вирусного инфицирования сперматозоидов позволит в некоторых случаях установить причину бесплодия и аномалий беременности и применить соответствующую противовирусную терапию на стадии подготовки к естественному зачатию или применению вспомогательных репродуктивных технологий.*

**Ключевые слова:** сперматозоид, обнаружены вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Зика, интрагаметное инфицирование

**Для цитирования:** Брагина Е. Е. Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Зика (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):20–30.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30



### Viral infection of sperm. Part 2. Human herpes viruses, human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, Zika virus (review)

E. E. Bragina

A. N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Bld. 40, 1 Leninskie Gory, Moscow 119992, Russia;  
N. P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia

*Intragametral viral infection of spermatozoa can cause true vertical transmission of viruses through germ cells. Currently, human immunodeficiency virus, hepatitis C viruses, herpes simplex virus, cytomegalovirus, Zika virus have been detected in spermatozoa. The possibility of vertical transmission of human immunodeficiency virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and Zika virus has been proven.*

*Intragametral infection of spermatozoa with viruses of the herpes group leads to abnormalities in the development of the embryo and can cause spontaneous abortions both during natural conception and when using assisted reproductive technologies. The development of adequate methods for diagnosing an intragametal spermatozoa virus infection will make it possible to find out, at least in some patients, the cause of infertility and pregnancy abnormalities and apply appropriate antiviral therapy in preparation for natural conception or the use of assisted reproductive technologies.*

**Key words:** spermatozoa, human immunodeficiency virus, hepatitis C viruses, herpes simplex virus, cytomegalovirus, Zika virus, intragametal infection

**For citation:** Bragina E. E. Viral infection of sperm. Part 2. Human herpes viruses, human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, Zika virus (review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):20–30.

### 3. Герпесвирусы

**3.1. Вирус простого герпеса (ВПГ)** – ДНК-содержащий вирус из семейства *Herpesviridae*, передающийся половым путем и персистирующий в клетках ор-

ганизма-хозяина. Присутствие ВПГ в урогенитальном тракте случайно выбранных пациентов мужского пола без генитального герпеса в анамнезе было впервые выявлено Y. M. Centifanto и соавт. [1]. Возможная

роль спермы в передаче ВПГ была исследована F.A. De-tuge и соавт. в культуре ткани. Авторы продемонстрировали инфекционность герпесвирусов в сперме, полученной в межрецидивный период у 2 из 30 здоровых субъектов мужского пола с рецидивирующими ВПГ-инфекциями [2]. Позднее ВПГ был выделен в клеточной культуре из эякулята у 40 % пациентов с нарушениями фертильности [3].

О передаче генитального герпеса путем донорского оплодотворения сообщили D.E. Moore и соавт. Донором был пациент с первичной бессимптомной инфекцией ВПГ 2-го типа с инфицированной ВПГ постоянной половой партнершей. Свежую сперму донора использовали для оплодотворения ВПГ-сегонегативной женщины, у которой после этого развилась первичная инфекция, вызванная ВПГ 2-го типа. Прямые доказательства передачи ВПГ от донора реципиенту были получены с помощью рестриктазного анализа изолятов ВПГ 2-го типа, полученных из спермы донора и из шейки матки реципиента [4].

При бесплодии методом вложенной полимеразной цепной реакции (ПЦР) ДНК ВПГ выявили в 37 (24 %) из 153 образцов спермы инфертильных пациентов, но не в контрольной группе [5]. Аналогичные результаты получены N. Karpanos и соавт. [6], которые также с помощью вложенной ПЦР продемонстрировали наличие ДНК ВПГ в 64 (56,6 %) из 113 образцов спермы пациентов клиники бесплодия. Частота выявления ВПГ в сперме варьирует в зависимости от метода обнаружения вирусной ДНК [7].

При применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а именно метода экстракорпорального оплодотворения, присутствие ВПГ в сперме не влияет на частоту оплодотворения яйцеклетки и дробления зиготы, но статистически значимо снижает частоту формирования бластоцисты, имплантации эмбриона и наступления беременности [8].

Обнаруженное ухудшение показателей спермограммы при инфицировании ВПГ большинство ученых рассматривают как прямую либо косвенную причину мужского бесплодия [9, 10]. Присутствие ВПГ 1-го и 2-го типов в сперме связано со снижением концентрации сперматозоидов и доли активно-подвижных сперматозоидов [11], а также с увеличением количества дегенерирующих и незрелых половых клеток и аномальных сперматозоидов [12]. S.H. Monavari и соавт. с помощью метода ПЦР в реальном времени обнаружили ДНК ВПГ в сперме 26 из 70 инфертильных пациентов без симптомов ВПГ и выявили связь инфицирования с уменьшением количества сперматозоидов [13]. Аналогично связь выявления ВПГ 1-го типа в эякуляте с более низким средним количеством сперматозоидов была показана в недавно опубликованной работе [14]. Авторы исследовали 279 образцов эякулята инфертильных пациентов и обнаружили ВПГ 1-го или

2-го типа в 10,7 % образцов эякулята. Среди образцов с признаками только одного типа ВПГ на 7,5 % чаще выявляли ВПГ 1-го типа, чем ВПГ 2-го типа. Прямое повреждающее действие ВПГ на клетки сперматогенеза и на клетки Сертоли было продемонстрировано при экспериментальной восходящей ВПГ-инфекции [15]. В источниках описано улучшение параметров спермограммы [16] и наступление беременности [5] после специфической антигерпетической терапии.

Продукция тимидинкиназы ВПГ 1-го типа в яичках трансгенных мышей коррелирует со структурными аномалиями сперматозоидов и дефектами сперматогенеза, что предполагает участие этой тимидинкиназы в повреждении сперматогенных клеток у пациентов с ВПГ-инфекцией [17]. Снижение уровня тимидинкиназы приводит в экспериментах на животных к значительному снижению частоты выявления аномалий сперматозоидов и восстановлению фертильности.

Ряд авторов отрицает влияние ВПГ-инфекции на параметры спермограммы. E. Neofytou и соавт. обнаружили ДНК ВПГ 1-го типа с помощью ПЦР в 2,1 % образцов спермы бесплодных мужчин, но не обнаружили связи с аномальными параметрами спермы [7].

**3.2. Инфицирование сперматозоидов ВПГ.** Исследование локализации ВПГ позволяет сделать заключение о наличии внутригаметного инфицирования. G. Kulcsar и соавт. идентифицировали антигены ВПГ в сперматозоидах пациентов с различными заболеваниями с помощью реакции иммунофлюоресценции (РИФ) [18]. D. Kotronias, N. Karpanos, используя флуоресцентную гибридизацию *in situ* (fluorescent *in situ* hybridization, FISH), продемонстрировали присутствие ДНК ВПГ в сперматозоидах 37 (46 %) из 80 пациентов клиники бесплодия. Количество инфицированных сперматозоидов колебалось от 2 клеток на образец до 60 % всех клеток [19].

В.А. Науменко и соавт. при бесплодии выделяли ВПГ в культуре чувствительных клеток как из цельного эякулята (31 % против 17 % в контрольной группе), так и из фракции подвижных сперматозоидов (31 % против 8 %). Аналогичные результаты авторы получили методом ПЦР *in situ*: ДНК ВПГ в сперматозоидах обнаружили у 26 % пациентов с бесплодием и у 2,6 % мужчин контрольной группы [20].

При электронно-микроскопическом исследовании эякулята инфертильных пациентов мы выявляли капсид ВПГ в ядре и в цитоплазматической капле сперматозоидов [21]. РИФ с использованием антител к ВПГ 1-го и 2-го типа и FISH с биотинилированными зондами к ДНК ВПГ позволили выявить ДНК и белки ВПГ в сперматозоидах очищенной подвижной фракции [22, 23]. Сохранение генома ВПГ в подвижных морфологически нормальных сперматозоидах является аргументом в пользу переноса ВПГ сперматозоидами

потомству во время естественного оплодотворения или оплодотворения с использованием ВРТ.

Вирус простого герпеса — ядерный вирус, т.е. он не может проникать в очень плотный хроматин зрелых сперматозоидов, поэтому они нечувствительны к ВПГ. Это было подтверждено экспериментами С. Pallier и соавт. [24]. Авторы инкубировали эякулированные сперматозоиды с ВПГ 2-го типа. Вирусные частицы прикрепились к мембране сперматозоидов в присутствии семенной жидкости, но не были найдены внутри сперматозоидов. Прикрепление вируса к зрелым сперматозоидам в экваториальной зоне продемонстрировано также с помощью конфокальной микроскопии при инкубации сперматозоидов с ВПГ *in vitro* [10]. Скорее всего, вирусы попадают в сперматозоиды на стадии незрелых половых клеток. Это было выявлено в экспериментах на животных. На модели экспериментального герпетического орхита антигены ВПГ с помощью РИФ [25] и ДНК ВПГ методом FISH [15] выявляли в незрелых половых клетках — сперматоцитах, круглых и удлинённых сперматидях. Методом количественного кариологического анализа незрелых половых клеток в эякуляте пациентов с ВПГ-инфицированием сперматозоидов был продемонстрирован частичный арест сперматогенеза на ранних стадиях профазы I мейоза, выявлен цитопатический эффект герпетического инфицирования и изменение количества незрелых половых клеток. Сделано заключение о том, что ВПГ оказывает влияние на сперматогенез на уровне сперматогенного эпителия [12].

**3.3. Влияние инфицирования сперматозоидов ВПГ на репродукцию.** Существует повышенный риск спонтанных абортс и/или неудач ВРТ в парах, в которых у мужчины выявлены инфицированные ВПГ сперматозоиды [26]. Капсиды ВПГ в сперматозоидах у партнеров женщин со спонтанными абортами или аномалиями развития эмбриона после применения ВРТ выявляли статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (68 % против 9 %). Было высказано предположение, что ВПГ неактивен в зрелых сперматозоидах, поскольку вирусный геном, находящийся в ядре, инактивирован, как и конденсированный хроматин сперматозоидов. После оплодотворения мужской пронуклеус подвергается деконденсации, активируется экспрессия генов сперматозоида и вирусных генов, что приводит к инфицированию эмбриона.

При выявлении внутригаметного герпетического инфицирования специфическая антигерпетическая терапия позволяет существенно улучшить результат ВРТ. Капсиды ВПГ в ходе электронно-микроскопического исследования выявили в сперматозоидах 55 пациентов, у которых в анамнезе была неудачная попытка интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (остановка развития эмбрионов на 3–5-й день после оплодотворения). Терапию препаратами ацикловира

прошли 42 пациента, а 13 отказались от терапии (эту группу рассматривали в качестве контрольной). В группе пациентов, прошедших антивирусную терапию, клиническая беременность наступила в 19 (45,2 %) из 45 случаев, в контрольной группе — в 1 (7,7 %) из 13 [27]. D. Kotronias, N. Karpanos сообщили о наступлении беременности у 3 женщин после лечения ацикловиром 8 мужчин с выявленным ВПГ-инфицированием сперматозоидов [19].

**3.4. Цитомегаловирус (ЦМВ) и другие герпесвирусы.** Распространенность ДНК человеческого ЦМВ в половых путях и в сперме фертильных и инфертильных ЦМВ-положительных мужчин, согласно различным источникам, варьирует от 8 до 65 % [7, 28]. J.L. Bresson и соавт. культуральным методом и методом ПЦР выявили наличие ЦМВ в 4 % криоконсервированных образцов эякулята, полученных от 231 донора спермы [29].

Данные о влиянии ЦМВ, как и ВПГ, на основные параметры качества эякулята: концентрацию, подвижность и морфологию сперматозоидов — противоречивы. D.J. Lang и соавт. выделяли ЦМВ в культуре чувствительных клеток из эякулята пациента после излечения мононуклеоза и обнаружили сохранение вируса в сперме в течение 14 мес. Авторы продемонстрировали преходящее снижение подвижности сперматозоидов в инфицированном эякуляте [30]. Снижение концентрации сперматозоидов у 8 пациентов с обнаруженным в сперме ЦМВ по сравнению с контрольной группой бесплодных мужчин без ЦМВ-инфекции выявили К.Н. Wu и соавт. [31]. В. Науменко и соавт. при обследовании 232 пациентов обнаружили ДНК ВПГ в 5,3 % образцов и также сообщили о сниженном количестве сперматозоидов у этой группы пациентов [32]. Однако некоторые исследователи не обнаруживали причинно-следственной связи ЦМВ с инфертильностью [28].

Нет прямых данных о корреляции инфицирования сперматозоидов человека ЦМВ с невынашиванием беременности и неправильным развитием плода. При инокуляции ЦМВ самцам мыши у них развивалась генерализованная инфекция, и ЦМВ обнаруживали в сперматозоидах, извлеченных из матки самок после спаривания [33]. Авторы не выявили влияния ЦМВ на оплодотворение и эмбриогенез у мышей, но следует учитывать, что они брали сперматозоиды после инкубации с ЦМВ, что приводило к обратимому поверхностному прикреплению вируса к сперматозоидам. Это показано при инкубации сперматозоидов с вирусной взвесью [24]. После заражения двуклеточных эмбрионов мыши ЦМВ происходило ингибирование образования бластоцисты [34].

В. Науменко и соавт. в модельной системе на культуре ткани яичка человека показали, что инфицирование ЦМВ происходит на стадии незрелых половых

клеток. Вирус обнаруживали в сперматогониях и сперматоцитах, при дифференцировке которых возникают зрелые инфицированные сперматозоиды. ПЦР *in situ* и электронно-микроскопическое исследование позволило обнаружить внутригаметную локализацию ЦМВ. Авторы продемонстрировали уменьшение количества незрелых половых клеток при вирусной инфекции, что указывает на гаметотоксическое действие ЦМВ. Конфокальная микроскопия сперматозоидов, инфицированных ЦМВ, также позволила установить внутриклеточную локализацию антигена ЦМВ [35].

В сперме мужчин из бесплодных пар обнаруживают также другие герпесвирусы человека – вирус герпеса человека 6-го типа, вирус Эпштейна–Барр [35]. В. В. Евдокимов и соавт. исследовали образцы эякулята 175 мужчин с нарушением фертильности. ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса человека 6-го типа методом ПЦР в реальном времени выявили у 24 (13,7 %) пациентов. Ни у одного из здоровых мужчин вирусная ДНК в эякуляте не была обнаружена. Сравнительный анализ спермограмм показал, что у инфицированных пациентов была значительно снижена подвижность сперматозоидов, а также уменьшено количество морфологически нормальных форм по сравнению с этими показателями у здоровых мужчин [36].

#### 4. Вирус гепатита С

Вирус гепатита С (ВГС) – РНК-содержащий вирус размером 30–60 нм, относящийся к семейству *Flaviviridae*, жизненный цикл которого осуществляется в цитоплазме инфицированной клетки. Характерной особенностью вирусного генома является наличие 2 высоковариабельных участков. Следствие интенсивной генетической изменчивости ВГС – существование различных генотипов, субтипов и квазивидов вируса, что затрудняет его элиминацию иммунной системой организма.

Считается, что вертикальная передача ВГС осуществляется исключительно от матери новорожденному при прохождении через половые пути. Эти представления основаны на результатах многочисленных исследований (см. обзор [37]).

Данных о роли ВГС в нарушении мужской фертильности и о выявлении ВГС в семенной жидкости и сперматозоидах значительно меньше, чем о вирусах группы герпеса, и они неоднозначны. Так, Е. Debono и соавт. не обнаружили РНК ВГС в сперме инфицированных мужчин с высокой вирусной нагрузкой в крови с помощью ПЦР и FISH [38]. R. Levy и соавт., напротив, показали, что РНК ВГС может быть обнаружена в сперме инфицированных мужчин, когда ингибиторы Taq-полимеразы семенной жидкости подавлены разведением [39]. Т. Bourlet и соавт. подтвердили выявление РНК ВГС в сперме 1/3 пациентов с вирусемией ВГС [40].

В ряде сообщений связывают инфицирование ВГС с изменениями параметров спермограммы [41]. S. Karamolahi и соавт. установили прямое отрицательное влияние ВГС на сперматогенез и сообщили об уменьшении количества сперматозоидов и доли сперматозоидов с нормальной морфологией, а также о снижении их подвижности [42].

Е. Moretti и соавт. указывают не только на более низкий индекс фертильности, но и на более высокий уровень диплоидии в сперматозоидах пациентов с инфицированием спермы ВГС, предполагая, что апоптоз и некроз сперматозоидов играют важную роль у этих пациентов [43]. Эти результаты были подтверждены исследованием S. La Vignera: потенциал митохондриальной мембраны, конденсация хроматина и фрагментация ДНК были значительно изменены у пациентов с хронической ВГС-инфекцией. У этих пациентов был также обнаружен более высокий уровень активных форм кислорода, а вирусная репликация коррелировала с ухудшением всех функциональных параметров спермы [44].

**Инфицирование сперматозоидов ВГС.** Косвенные данные свидетельствуют о возможности внутригаметного инфицирования ВГС. Так, M. Meseguer и соавт. методом вложенной ПЦР определяли РНК ВГС во фракции промытых подвижных сперматозоидов [45]. Вирусная нагрузка после процедуры очистки сперматозоидов снижается, хотя и не исчезает полностью [46].

Возможность вертикальной передачи ВГС сперматозоидами продемонстрирована на экспериментальных моделях. М. Ма и соавт. сконструировали рекомбинантную плазмиду pIRES2-EGFP-HCV С и интегрировали в геном сперматозоидов человека. Интеграция гена ВГС была подтверждена методом FISH. Затем авторы провели гетерологическое оплодотворение трансфицированными сперматозоидами яйцеклеток хомячка. Положительные сигналы ДНК ВГС были подтверждены в полученных двуклеточных эмбрионах. Репликация опосредованного сперматозоидами гена *С ВГС* проходила синхронно с репликацией генома хозяина [47].

В другой работе этих авторов исследованы образцы эякулята 16 пациентов, инфицированных ВГС (генотип 1b) и 20 мужчин контрольной группы. Сперматозоиды использовали для межвидового оплодотворения *in vitro* яйцеклеток золотистого хомяка. При дроблении оплодотворенной яйцеклетки изучали метафазные хромосомы человека, которые четко отличаются от хромосом хомяка. Частота хромосомных aberrаций была статистически значимо выше в инфицированных сперматозоидах по сравнению с контрольной группой (10,85 % против 5,96 %). Авторы пришли к выводу, что вертикальная передача ВГС через мужские половые клетки вероятна, и она может быть причиной наследственных генетических аномалий, связанных с хромосомными aberrациями [48].

В дискордантных парах, в которых мужчина инфицирован ВГС и которые прибегают к помощи ВРТ, рекомендуется осуществлять промывание сперматозоидов, которое снижает вирусную нагрузку, хотя и не устраняет риск полностью. Кроме того, поскольку экспериментальные исследования, проведенные на животных, показали, что противовирусное лечение оказывает тератогенный и эмбриоцидный эффект, беременность рекомендуют отложить как минимум на 6 мес после завершения терапии [49].

### 5. Вирус иммунодефицита человека

Вирус иммунодефицита (ВИЧ) – РНК-содержащий вирус, основной клеткой-мишенью которого являются CD4-лимфоциты. В жизненном цикле ВИЧ есть стадия обратной транскрипции – синтез ДНК на матрице геномной РНК вируса с последующей интеграцией провирусной ДНК в геном [50]. Типичными путями передачи ВИЧ 1-го типа являются половой акт, контакт крови с кровью и перинатальная передача от матери ребенку [51]. ВИЧ 1-го типа и ВИЧ 2-го типа тесно связаны, но различаются по уровню патогенности, естественному течению и восприимчивости больных к терапии. ВИЧ 1-го типа передается легче и, следовательно, является причиной подавляющего большинства глобальных ВИЧ-инфекций.

Первоначально ВИЧ 1-го типа был выделен из фракции моноклеарных клеток спермы [52]. Это подтверждает, что основной клеткой-мишенью для ВИЧ являются CD4-лимфоциты. Провирусная ДНК ВИЧ 1-го типа была обнаружена в нескольких типах клеток эякулята, в основном в лимфоцитах, моноцитах и макрофагах [53].

Отрицательное влияние на параметры спермограммы (объем, концентрацию, подвижность) продемонстрировано на большой группе ВИЧ-положительных пациентов [54], причем у мужчин с бессимптомной ВИЧ-инфекцией параметры спермы оставались в пределах нормы. При повышенной вирусной нагрузке параметры спермограммы ухудшаются [55]. Антиретровирусная терапия также отрицательно влияет на показатели спермограммы [56].

**5.1. Инфицирование сперматозоидов ВИЧ.** ВИЧ может прикрепляться к поверхности сперматозоидов. С. D. Young и соавт. [57] продемонстрировали передачу вируса в эпителиальные клетки влагалища и шейки матки после инкубации сперматозоидов с клиническим изолятом ВИЧ 1-го типа. Авторы продемонстрировали, что поверхностное связывание вируса опосредовано рядом лигандов, связывающих gp120 ВИЧ 1-го типа, и сделали заключение о роли сперматозоидов в качестве переносчика вируса при горизонтальном распространении инфекции (передаче половым партнерам).

В последние годы все большее внимание привлекает истинная вертикальная передача ВИЧ 1-го типа

половыми клетками. В. Muciaccia и соавт. обнаружили провирус ВИЧ методом вложенной ПЦР в очищенной фракции сперматозоидов 5 из 12 ВИЧ-положительных пациентов [58]. Показано, что промывание спермы перед применением ВРТ в серодискордантных парах снижает риск передачи ВИЧ от инфицированного мужчины женщине [59], но не полностью – провирусы ВИЧ авторы выявили в 69,2 % образцов очищенных сперматозоидов ВИЧ-положительных мужчин с помощью вложенной ПЦР [60].

Внутриклеточная локализация капсидов ВИЧ 1-го типа в сперматозоидах была продемонстрирована E. Dussaix и соавт. при электронно-микроскопическом исследовании. С помощью ПЦР они показали, что инфицированные сперматозоиды *in vitro* способны переносить вирус в лейкоциты крови [61]. В. Vaccetti и соавт. обнаружили ВИЧ 1-го типа в сперме пациентов с нормальными показателями спермограммы, а вирусные частицы, их нуклеиновые кислоты и антигены – в цитоплазме сперматозоидов мужчин, инфицированных ВИЧ 1-го типа. Авторы показали, что сперматозоиды могут переносить ВИЧ в ооциты человека при экстракорпоральном оплодотворении [62]. P. Piomboni и V. Vaccetti описали капсиды ВИЧ 1-го типа в сперматозоидах, инфицированных *in vitro* или полученных от пациентов с клинической инфекцией. На представленных микрофотографиях капсиды были обнаружены в цитоплазматической капле сперматозоидов, под акросомой и в вакуоли ядра. Капсиды идентифицированы с помощью электронно-микроскопического иммунохимического исследования с использованием антител к белкам ВИЧ, меченным коллоидным золотом [63].

**5.2. Влияние инфицирования сперматозоидов ВИЧ на репродукцию.** Чтобы доказать возможность вертикальной передачи ВИЧ сперматозоидами человека, D. Wang и соавт. создали плазмидную конструкцию с трансфекцией ВИЧ, поместили ее в сперматозоиды и произвели гетерологичное оплодотворение ооцитов хомяка этими сперматозоидами. Ооциты исследовали методами FISH, ПЦР в реальном времени и РИФ. Сигналы FISH для гена *gag* ВИЧ 1-го типа наблюдались в ядрах и хромосомах трансфицированных сперматозоидов человека, мужских пронуклеусах зигот и ядрах бластомеров в двухклеточных эмбрионах, что указывает на то, что ген *gag* ВИЧ 1-го типа может быть интегрирован в геном сперматозоидов. Эти результаты также подтвердили, что ген-мишень может транскрибировать мРНК в эмбриональных клетках человека [64].

В другой работе этих авторов с помощью FISH в сперматозоидах пациентов с ВИЧ/СПИД был найден провирус ВИЧ 1-го типа. После межвидового оплодотворения яйцеклетки хомяка провирус был обнаружен в клетках эмбриона. Установлено, что провирус ВИЧ может реплицироваться вместе с эмбриональным геномом и впоследствии экспрессировать свой белок

в эмбрионе, что продемонстрировано при использовании РИФ [65]. Репликация провируса ВИЧ в сперматозоидах с компактным метаболически инертным хроматином не обнаруживается. Регуляция генной экспрессии осуществляется путем изменения статуса метилирования промоторных участков вирусного генома параллельно с перепрограммированием метилирования генома хозяина после оплодотворения [66]. Эти данные указывают на возможность вертикальной передачи ВИЧ 1-го типа из генома сперматозоидов в эмбриональный геном путем оплодотворения [65, 67]. Насколько часто это явление имеет место в клинической практике — неизвестно. D. Wang и соавт. сообщили о низкой вирусной нагрузке сперматозоидов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Авторы обнаружили ВИЧ 1-го типа в сперматозоидах 9 (27,2 %) из 33 пациентов, множественность инфицирования — в 1,3 % случаев, что свидетельствует о низкой вероятности такого оплодотворения *in vivo* [65]. Поэтому применение тройной процедуры очистки сперматозоидов перед внутриматочной инсеминацией позволяет, как считают некоторые исследователи, практически полностью исключить наличие вирусной РНК в сперме ВИЧ-положительных мужчин [68]. G. Cito и соавт. предлагают использовать эту процедуру для подготовки сперматозоидов к интрацитоплазматической инъекции, которую они считают предпочтительнее внутриматочной инсеминации [55].

В единичных публикациях сообщается о рождении ВИЧ-инфицированных детей в дискордантных парах с ВИЧ-инфицированным мужчиной — 1 случай во Франции в 1998 г., 2 случая в Аргентине в 2004 г., 1 в Индии, 1 в Китае и 1 в Португалии. Некоторые исследователи предполагают, что дети были инфицированы при контакте с пораженными участками кожи отцов [69]. Противоположная точка зрения заключается в том, что сперматозоиды являются переносчиками ВИЧ при оплодотворении [70]. Статья W.D. Cardona Maya, M.T. Rugeles, опубликованная в журнале *AIDS Research and Human Retroviruses*, так и называется: «Передача ВИЧ от отца к ребенку: не забывайте о роли сперматозоидов как вектора» (“Father-to-child HIV transmission: do not forget sperm cells as vectors”) [71].

## 6. Вирус Зика

Вирус Зика представляет собой одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к семейству *Flaviviridae*. Вирус Зика — арбовирус (вирус, переносимый членистоногими), он передается комарами вида *Aedes*, которые также переносят некоторые другие вирусы (вирус желтой лихорадки, вирус денге и вирус чикунгуньи). В отличие от других арбовирусов, для вируса Зика актуален половой и вертикальный пути передачи [72]. Клинические проявления инфекции — лихорадка и быстро преходящие симптомы, сходные с симптомами острого респираторного заболевания. Опасно инфицирование

беременных женщин, приводящее к патологии развития головного мозга плода и микроцефалии новорожденных.

Исследования на животных показали, что вирус Зика может инфицировать и повреждать яичко и придаток яичка и что это связано с уменьшением количества сперматозоидов у инфицированных пациентов. Вирус Зика способен инфицировать предстательную железу. У мышей и макак-резусов гистологически доказанный хронический простатит, связанный с инфицированием, сохранялся даже после очистки от вируса [73].

Вирус Зика поражает тестикулярную ткань. Наиболее чувствительными клетками репродуктивной системы являются клетки Сертоли [74]. В эксперименте на бабуинах показано, что при поражении клеток Сертоли происходит нарушение гематотестикулярного барьера и поражение сперматогенных клеток [75].

Имеются данные о внутригаметной локализации вируса Зика, которая была выявлена с помощью РИФ [76] и электронной микроскопии [77].

Обнаружение вируса Зика в сперме и сперматозоидах человека в течение нескольких месяцев после исчезновения вiremии [78] позволяет считать, что у взрослых людей с нормальным иммунитетом яички являются единственным органом, в котором вирус Зика может персистировать, поэтому он представляет риск для беременных женщин на тех территориях, где является эндемическим заболеванием, и на тех, где не является эндемическим, но может быть передан половым путем. Хотя в 2016 г. Всемирная организация здравоохранения предупреждала об опасности распространения вируса Зика, в последующие годы стало понятно, что количество новых случаев резко сократилось [79]. Тем не менее ряд авторов считает, что органы мужской репродуктивной системы могут служить резервуаром вируса [80] и привести к очередной вспышке инфекции.

## 7. SARS-CoV-2

Вирус SARS-CoV-2 — оболочечный, содержащий одноцепочечную РНК. В то время как пандемия COVID-19 распространяется по всему миру, научное сообщество продолжает изучать патофизиологию вируса SARS-CoV-2. Появились первые работы относительно репродуктивных последствий коронавирусной инфекции. К моменту опубликования данной статьи появились препринты, посвященные этой проблеме.

Сейчас уже известно, что основной путь проникновения SARS-CoV-2 в клетку — через белок оболочечного шипика (S-белок), присоединяющийся к ангиотензинпревращающему ферменту 2 и использующий клеточную сериновую протеазу (TMPRSS2) для прайминга. Оба белка присутствуют в ткани яичка [81]. Таким образом, возникло предположение о том, что

SARS-CoV-2 может вызывать инфекцию яичек, и о том, что возможна передача вируса половым путем.

F. Pan и соавт. проверили методом ПЦР в реальном времени сперму 34 пациентов после COVID-19. Ни один образец спермы не был инфицирован. Авторы указывают, что выводы исследования ограничены вследствие того, что оно проведено через несколько недель после острого периода заболевания, а у пациентов наблюдали в основном легкое течение заболевания, поэтому не исключено, что более высокая вирусная нагрузка может привести к другим результатам [82].

Принимая во внимание известные механизмы проникновения SARS-CoV-2 в клетки и необходимость двойной экспрессии ангиотензинпревращающего фермента и TMPRSS2, авторы использовали имеющуюся у них возможность секвенирования РНК единичных клеток и показали, что только 4 (<0,1 %) из 6490 клеток яичка содержали РНК для синтеза обоих белков.

Авторы посчитали маловероятным, что SARS-CoV-2 может проникать в любые клетки яичка (например, половые клетки, клетки Лейдига, клетки Сертоли и т.д.). Далее авторы сообщили о другом интересном и новом клиническом наблюдении, а именно о том, что 17,6 % (6/34) мужчин испытывали дискомфорт в мошонке во время инфекции COVID-19 [82].

M. Yang и соавт. при исследовании тестикулярной ткани 12 пациентов, умерших от COVID-19, выявили повреждение ткани яичек в сочетании с воспалительным инфильтратом. Обнаружена вакуолизация клеток Сертоли, их отслоение от базальной мембраны. Среднее количество клеток Лейдига в тестикулярной ткани инфицированных пациентов было значительно ниже, чем в контроле. SARS-CoV-2 был обнаружен методом ПЦР в реальном времени с использованием обратной транскриптазы в 1 из 12 образцов, при электронно-микроскопическом исследовании вирус не обнаружен [83]. Другая группа китайских исследователей, подробно описывая данные о выявлении вируса в легочной ткани 37 пациентов, скончавшихся от COVID-19, отметила, что вирус удалось выявить также в семенниках иммуногистохимическими методами, с помощью ПЦР и электронной микроскопии [84].

J.K. Achua и соавт. изучили ткани яичек, полученные при аутопсии 6 пациентов с SARS-CoV-2 и 3 неинфицированных мужчин, а также 1 биоптат яичка пациента, который имел контакт с больным COVID-19 и у которого получен положительный результат теста на эту инфекцию. При электронно-микроскопическом исследовании шиповидные структуры, подобные пепломерам SARS-CoV-2, были обнаружены в семенных канальцах в 1 аутопсийном образце и в биоптате. При иммуногистохимическом анализе установлена корреляция нарушений сперматогенеза и уровня ACE2 [85].

Хотя большинство авторов склоняется к мысли, что на сегодняшний день прямых доказательств зара-

жения SARS-CoV-2 клетками яичек недостаточно, вирус обнаружен не только в единичных образцах тестикулярной ткани, но и в эякуляте. D. Li и соавт. анализировали методом ПЦР в реальном времени с использованием обратной транскриптазы эякулят 38 пациентов, из которых 23 достигли клинического выздоровления, а 15 находились в острой фазе инфекции. Положительные результаты получены у 6 пациентов, в том числе у 2 после клинического выздоровления [86].

О механизме действия вируса SARS-CoV-2 на сперматогенез высказываются различные мнения. Известно, что повышение температуры тела может временно ухудшать сперматогенез. Будет ли COVID-19 действовать по этой модели, еще предстоит выяснить. Патологические изменения во взятых при аутопсии образцах яичек пациентов с COVID-19, включая интерстициальный отек и застой (как в яичках, так и в придатках яичек), экссудацию эритроцитов и очевидную инфильтрацию Т-лимфоцитами и макрофагами ткани вокруг мелких кровеносных сосудов (как в яичках, так и в эпидидимисе), свидетельствуют о других факторах, участвующих в развитии проявлений инфекции. M.I. Zafar, H. Li считают, что осаждение IgG в семенных канальцах может быть связано с орхитом аутоиммунного происхождения [87]. Высказываются предположения о роли нарушения гипоталамо-гипофизарной оси при заболевании [88].

Кроме того, поскольку более 80 % инфицированных коронавирусом не имеют симптомов, репродуктивные последствия для них также остаются неизвестными [82].

Учитывая глобальные изменения, вызванные пандемией COVID-19 во всем мире и вероятность того, что SARS-CoV-2 будет и далее циркулировать в популяции, можно предположить, что воздействие SARS-CoV-2 на репродуктивное здоровье останется крайне актуальной проблемой здравоохранения [89].

### Заключение

Интрагаметное вирусное инфицирование сперматозоидов может быть причиной истинной вертикальной передачи вирусов через половые клетки. В настоящее время в сперматозоидах обнаружены ВИЧ, вирус папилломы человека, в том числе штаммы онкогенного риска, вирусы гепатитов В и С, ВПГ, ЦМВ, вирус Зика. В эксперименте при гетерологичном оплодотворении яйцеклеток хомяка сперматозоидами человека доказана возможность вертикальной передачи ВИЧ [65], вируса гепатита В [90] и вируса папилломы человека [91].

Интрагаметное инфицирование сперматозоидов вирусами группы герпеса [8, 26], вирусом папилломы человека [92] и вирусом гепатита В [93] приводит к аномалиям развития эмбриона и может быть причиной спонтанных аборт как после естественного зачатия, так и после применения ВРТ.

Сперматозоиды – высокодифференцированные транскрипционно инертные клетки с минимальной цитоплазмой и уникальной структурой ядра. Во время спермиогенеза происходит ремоделирование хроматина, в результате которого хроматин становится в 6 и более раз компактнее хроматина соматических клеток [94]. Конденсация хроматина обеспечивает защиту генетического материала сперматозоидов от окисления, бактериальной инфекции и вредоносных молекул женской репродуктивной системы, а также эпигенетическую регуляцию раннего эмбриогенеза [95]. Основным аргументом против существования внутригаметного инфицирования является невозможность инфицирования зрелого сперматозоида, по крайней мере вирусами, жизненный цикл которых протекает в ядре (ДНК-содержащими вирусами, РНК-содержащим ВИЧ). Для ВПГ и вируса Зика продемонстрировано инфицирование на стадии незрелых половых клеток [25, 35, 75].

Из-за особенностей структуры ядра сперматозоидов подтвердить наличие вирусов в сперматозоидах методом

ПЦР, который в настоящее время повсеместно используется для диагностики различных клинических форм вирусной инфекции, в рутинной клинической практике затруднительно. В цитированных в данном обзоре исследованиях для доказательства внутригаметной локализации вирусов применялись довольно дорогостоящие методы – FISH, ПЦР *in situ*, РИФ, секвенирование, вложенная ПЦР и электронная микроскопия.

Данный обзор адресован эмбриологам, андрологам-урологам, гинекологам и репродуктологам. Особенно важно подчеркнуть, что эта тема касается не столько бесплодия, сколько проблемы невынашивания беременности при естественном зачатии и применении ВРТ, а также неудач ВРТ (остановки развития эмбриона на ранних стадиях). Обнаружение интрагаметного вирусного инфицирования сперматозоидов позволит выяснить, по крайней мере у некоторых пациентов, причину бесплодия и аномалий беременности и провести соответствующую противовирусную терапию на стадии подготовки к естественному зачатию или применению ВРТ.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Centifanto Y.M., Drylie D.M., Deardourff S.L. et al. Herpesvirus type 2 in the male genitourinary tract. *Science* 1972;178(4058):318–9. DOI: 10.1126/science.178.4058.318.
- Deture F.A., Drylie D.M., Kaufman H.E. et al. Herpesvirus type 2: study of semen in male subjects with recurrent infections. *J Urol* 1978;120(4):449–51. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)57225-0.
- Csata S., Kulcsar G. Virus-host studies in human seminal and mouse testicular cells. *Acta Chir Hung* 1991;32(1):83–90.
- Moore D.E., Ashley R.L., Zarutskie P.W. et al. Transmission of genital herpes by donor insemination. *JAMA* 1989;261(23):3441–3.
- El Borai N., Inoue M., Lefevre C. et al. Detection of herpes simplex DNA in semen and menstrual blood of individuals attending an infertility clinic. *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23(1):17–24. DOI: 10.1111/j.1447-0756.1997.tb00799.x.
- Kapranos N., Petrakou E., Anastasiadou C., Kotronias D. Detection of herpes simplex virus, cytomegalovirus, and Epstein–Barr virus in the semen of men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2003;79 Suppl 3:1566–70. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00370-4.
- Neofytou E., Sourvinos G., Asmarianaki M. et al. Prevalence of human herpes virus types 1–7 in the semen of men attending an infertility clinic and correlation with semen parameters. *Fertil Steril* 2009;91(6):2487–94. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.03.074.
- Абдулмеджидова А.Г., Торганова И.Г., Витязева И.И. и др. Влияние бессимптомной формы герпесвирусной инфекции на результаты лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология* 2009;(1):45–8. [Abdulmedzhidova A.G., Torganova I.G., Vityazeva I.I. et al. The influence of the asymptomatic form of herpesvirus infection on the results of infertility treatment using assisted reproductive technologies. *Akushertvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2009;(1):45–8. (In Russ.)].
- Chen M., Cai L.Y., Kanno N. et al. Detection of human herpesviruses (HHVs) in semen of human male infertile patients. *J Reprod Dev* 2013;59(5):457–62. DOI: 10.1262/jrd.2013-023.
- Куш А.А., Наumenko В.А., Климова Р.Р. и др. Герпесвирусная инфекция мужских гамет и бесплодие: от экспериментальных моделей к разработке клинических рекомендаций. *Вопросы вирусологии* 2013;(S1):132–44. [Kushch A.A., Naumenko V.A., Klimova R.R. et al. Herpes virus infection of human gametes and male sterility: from experimental models to development of clinical recommendations. *Voprosy virusologii = Problems of Virology* 2013;(S1):132–44. (In Russ.)].
- Климова Р.Р., Чичев Е.В., Наumenko В.А. и др. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус в эякуляте мужчин: вирус простого герпеса чаще встречается при идиопатическом бесплодии и коррелирует со снижением показателей спермы. *Вопросы вирусологии* 2010;55(1):27–31. [Klimova R.R., Chichev E.V., Naumenko V.A. et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus in male ejaculate: herpes simplex virus is more frequently encountered in idiopathic infertility and correlates with the reduction in sperm parameters. *Voprosy virusologii = Problems of Virology* 2010;55(1):27–31. (In Russ.)].
- Бочарова Е.Н., Шилейко Л.В., Брагина Е.Е. и др. Нарушение сперматогенеза человека: количественное исследование состава незрелых половых клеток при инфицировании сперматозоидов вирусом простого герпеса. *Проблемы репродукции* 2006;12(6):75–80. [Bocharova E.N., Shileyko L.V., Bragina E.E. et al. Violation of human spermatogenesis: a quantitative study of the composition of immature germ cells in the infection of spermatozoa with the herpes simplex virus. *Problemy reproduktivnoy = Russian Journal of Human Reproduction* 2006;12(6):75–80. (In Russ.)].
- Monavari S.H., Vaziri M.S., Khalili M. et al. Asymptomatic seminal infection of herpes simplex virus: impact on male infertility. *J Biomed Res* 2013;27(1):56–61. DOI: 10.7555/JBR.27.20110139.



14. Kurscheidt F.A., Damke E., Bento J.C. et al. Effects of herpes simplex virus infections on seminal parameters in male partners of infertile couples. *Urology* 2018;113:52–8. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.050.
15. Malolina E.A., Kulibin A.Y., Naumenko V.A. et al. Herpes simplex virus inoculation in murine rete testis results in irreversible testicular damage. *Int J Exp Pathol* 2014;95(2):120–30. DOI: 10.1111/iepp.12071.
16. Шушакова Е.К., Рублева О.В. Вирус простого герпеса как причина мужского бесплодия (клинический случай). *Здоровье и образование в XXI веке* 2017;19(10):146–48. [Shushakova E.K., Rubleva O.V. Herpes simplex virus as the cause of male infertility (a clinical case). *Zdorovie i obrazovanie v XXI veke = Health and Education Millennium* 2017;19(10):146–48. (In Russ.)].
17. Cai L.Y., Kato T., Nakayama M. et al. HSV type 1 thymidine kinase protein accumulation in round spermatids induces male infertility by spermatogenesis disruption and apoptotic loss of germ cells. *Reprod Toxicol* 2009;27(1):14–21. DOI: 10.1016/j.reprotox.2008.11.052.
18. Kulcsar G., Csata S., Nasz I. Investigations into virus carriership in human semen and mouse testicular cells. *Acta Microbiol Hung* 1991;38(2):127–32.
19. Kotronias D., Kapranos N. Detection of herpes simplex virus DNA in human spermatozoa by *in situ* hybridization technique. *In Vivo* 1998;12(4):391–4.
20. Науменко В.А., Климова Р.Р., Курило Л.Ф. Выявление вируса простого герпеса в мужских половых клетках при экспериментальной инфекции органоидной культуры семенника и в эякуляте мужчин с нарушениями фертильности. *Акушерство и гинекология* 2010;(3):42–6. [Naumenko V.A., Klimova R.R., Kurilo L.F. Detection of herpes simplex virus in male sex cells in experimental infection of testicular organ culture and in the ejaculate in male fertility disorders. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2010;(3):42–6. (In Russ.)].
21. Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А., Бочарова Е.Н. и др. Внутриклеточное инфицирование сперматозоидов человека вирусами группы герпеса. *Андрология и генитальная хирургия* 2002;(3):81–2. [Bragina E.E., Abdumalikov R.A., Bocharova E.N. et al. Intracellular infection of human spermatozoa with herpes viruses. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2002;(3):81–2. (In Russ.)].
22. Бочарова Е.Н., Абдумаликов Р.А., Брагина Е.Е. и др. Обнаружение белков и капсидов вируса простого герпеса в сперматозоидах человека. *Доклады академии наук* 2003;391(6):836–41. [Bocharova E.N., Abdumalikov R.A., Bragina E.E. et al. Determination of the proteins and capsids of herpes simplex virus in human spermatozoa. *Doklady akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences* 2003;391(6):379–83. (In Russ.)].
23. Бочарова Е.Н., Завалишина Л.Э., Брагина Е.Е. и др. Выявление геномной ДНК вируса простого герпеса методом гибридизации *in situ* в сперматозоидах человека при нарушении фертильности. *Доклады академии наук* 2007;412(3):417–21. [Bocharova E.N., Zavalishina L.E., Bragina E.E. et al. Identification of the genomic DNA of the herpes simplex virus by *in situ* hybridization in human spermatozoa with impaired fertility. *Doklady akademii nauk = Reports of the Academy of Sciences* 2007;412(3):417–21. (In Russ.)].
24. Pallier C., Tebourbi L., Chopineau-Proust S. et al. Herpesvirus, cytomegalovirus, human sperm and assisted fertilization. *Hum Reprod* 2002;17(5):1281–87. DOI: 10.1093/humrep/17.5.1281.
25. Грибенча С.В., Брагина Е.Е., Абдумаликов Р.А. и др. Выявление антигена вируса простого герпеса второго типа в клетках сперматогенного эпителия инфицированных тестикул морских свинок. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2007;144(7):79–83. [Gribencha S.V., Bragina E.E., Abdumalikov R.A. et al. Detection of the herpes simplex virus antigen of the second type in the cells of the spermatogenic epithelium of infected guinea pig testicles. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2007;144(7):79–83. (In Russ.)].
26. Бочарова Е.Н., Брагина Е.Е., Гусак Ю.К. и др. Герпетическое инфицирование сперматозоидов при неудачах использования репродуктивных технологий и спонтанном прерывании беременности. *Урология* 2007;(3):59–63. [Bocharova E.N., Bragina E.E., Gusak Yu.K. et al. Herpetic infection of spermatozoa in cases of failure to use reproductive technologies and spontaneous termination of pregnancy. *Urologiya = Urology* 2007;(3):59–63. (In Russ.)].
27. Брагина Е.Е., Виноградов И.В., Сухомлинова М.Ю. и др. Улучшение результатов ИКСИ у пациентов с внутригаметным герпетическим инфицированием сперматозоидов. *Андрология и генитальная хирургия* 2012;(1):65–9. [Bragina E.E., Vinogradov I.V., Suhomlinova M.N. et al. The improving ICSI outcomes from patients with intragamete herpesvirus infection. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2012;(1):65–9. (In Russ.)].
28. Eggert-Kruse W., Reuland M., Johannsen W. et al. Cytomegalovirus (CMV) infection-related to male and/or female infertility factors? *Fertil Steril* 2009;91(1):67–82. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.014.
29. Bresson J.L., Clavequin M.C., Mazeron M.C. et al. Risk of cytomegalovirus transmission by cryopreserved semen: a study of 635 semen samples from 231 donors. *Hum Reprod* 2003;18(9):1881–86. DOI: 10.1093/humrep/deg362.
30. Lang D.J., Kummer J.F., Hartley D.P. Cytomegalovirus in semen. Persistence and demonstration in extracellular fluids. *N Engl J Med* 1974;291(3):121–3. DOI: 10.1056/NEJM197407182910303.
31. Wu K.H., Zhou Q.K., Huang J.H. et al. [Infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus and morphology of the infected spermatogenic cells in infertile men (In Chinese)]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13(12):1075–9.
32. Naumenko V., Tyulenev Y., Kurilo L. et al. Detection and quantification of human herpes viruses types 4–6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases. *Andrology* 2014;2(5):687–94. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2014.00232.x.
33. Neighbour P.A., Fraser L.R. Murine cytomegalovirus and fertility: potential sexual transmission and the effect of this virus on fertilization *in vitro*. *Fertil Steril* 1978;30(2):216–22. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)43463-1.
34. Heggie A.D., Gaddis L. Effects of viral exposure of the two-cell mouse embryo on cleavage and blastocyst formation *in vitro*. *Pediatr Res* 1979;13(8):937–41. DOI: 10.1203/00006450-197908000-00013.
35. Naumenko V.A., Tyulenev Y.A., Yakovenko S.A. et al. Detection of human cytomegalovirus in motile spermatozoa and spermatogenic cells in testis organotypic culture. *Herpesviridae* 2011;2(1):7. DOI: 10.1186/2042-4280-2-7.
36. Евдокимов В.В., Науменко В.А., Тюленев Ю.А. и др. Количественная оценка ДНК вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска и герпесвирусов человека у мужчин при нарушении фертильности. *Вопросы вирусологии* 2016;61(2):63–8. [Evdokimov V.V., Naumenko V.A., Tyulenev Yu.A. et al. Quantitative DNA evaluation of the high carcinogenic risk of human papilloma viruses and human herpes viruses in males with fertility disorders. *Voprosy virusologii = Problems of Virology* 2016;61(2):63–8. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0507-4088-2016-61-2-63-68.
37. Benova L., Mohamoud Y.A., Calvert C. et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;59(6):765–73. DOI: 10.1093/cid/ciu447.
38. Debono E., Halfon P., Bourliere M. et al. Absence of hepatitis C genome in semen

- of infected men by polymerase chain reaction, branched DNA and in situ hybridization. *Liver* 2000;20(3):257–61. DOI: 10.1034/j.1600-0676.2000.020003257.x.
39. Levy R., Bourlet T., Maertens A. et al. Pregnancy after safe IVF with hepatitis C virus RNA-positive sperm. *Hum Reprod* 2002;17(10):2650–53. DOI: 10.1093/humrep/17.10.2650.
40. Bourlet T., Levy R., Maertens A. et al. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. *J Clin Microbiol* 2002;40(9):3252–55. DOI: 10.1128/jcm.40.9.3252-3255.2002.
41. Durazzo M., Premoli A., Di Bisceglie C. et al. Alterations of seminal and hormonal parameters: an extrahepatic manifestation of HCV infection? *World J Gastroenterol* 2006;12(19):3073–76. DOI: 10.3748/wjg.v12.i19.3073.
42. Karamollahi S., Yazdi R.S., Zangeneh M. et al. Impact of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection on sperm parameters of infertile men. *Int J Reprod Biomed (Yazd)* 2019;17(8):551–56. DOI: 10.18502/ijrm.v17i8.4820.
43. Moretti E., Federico M.G., Giannerini V. et al. Sperm ultrastructure and meiotic segregation in a group of patients with chronic hepatitis B and C. *Andrologia* 2008;40(3):173–8. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00818.x.
44. La Vignera S., Condorelli R.A., Vicari E. et al. Sperm DNA damage in patients with chronic viral C hepatitis. *Eur J Intern Med* 2012;23(1):e19–24. DOI: 10.1016/j.ejim.2011.08.011.
45. Meseguer M., Garrido N., Gimeno C. et al. Comparison of polymerase chain reaction-dependent methods for determining the presence of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus in washed sperm. *Fertil Steril* 2002;78(6):1199–202. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04275-9.
46. Pasquier C., Daudin M., Righi L. et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS* 2000;14(14):2093–99. DOI: 10.1097/00002030-200009290-00004.
47. Ma M., Zhu Y., Wang D. et al. Research on the vertical transmission of hepatitis C gene from father-to-child via human sperm. *Clin Lab* 2016;62(1–2):1–6. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150706.
48. Zhu Y., Ma M., Huang J. et al. Effects of hepatitis C virus infection on human sperm chromosomes. *Clin Lab* 2016;62(3):373–79. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150705.
49. Foster G.R. Past, present, and future of hepatitis C treatments. *Semin Liver Dis* 2004;24(Suppl 2):97–104. DOI: 10.7754/clin.lab.2015.150705.
50. Levy J.A. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS* 2009;23(2):147–60. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283217f9f.
51. Galvin S.R., Cohen M.S. The role of sexually transmitted diseases in HIV transmission. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(1):33–42. DOI: 10.1038/nrmicro794.
52. Ho D.D., Schooley R.T., Rota T.R. et al. HTLV-III in the semen and blood of a healthy homosexual man. *Science* 1984;226(4673):451–53. DOI: 10.1126/science.6208608.
53. Ceballos A., Remes Lenicov F., Sabbatè J. et al. Spermatozoa capture HIV-1 through heparansulfate and efficiently transmit the virus to dendritic cells. *J Exp Med* 2009;206(12):2717–33. DOI: 10.1084/jem.20091579.
54. Muller C.H., Coombs R.W., Krieger J.N. Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1-seropositive men. *Andrologia* 1998;30(Suppl 1):15–22. DOI: 10.1111/j.1439-0272.1998.tb02821.x.
55. Cito G., Coccia M.E., Fucci R. et al. Influence of male human immunodeficiency virus (HIV) and hepatitis C virus (HCV) infection on the reproductive outcomes in serodiscordant couples: a case-control study. *Andrology* 2019;7(6):852–58. DOI: 10.1111/andr.12623.
56. Kehl S., Weigel M., Müller D. et al. HIV-infection and modern antiretroviral therapy impair sperm quality. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(1):229–33. DOI: 10.1007/s00404-011-1898-6.
57. Young C.D., Tatieng S., Kongmanas K. et al. Sperm can act as vectors for HIV-1 transmission into vaginal and cervical epithelial cells. *Am J Reprod Immunol* 2019;82(1):e13129. DOI: 10.1111/aji.13129.
58. Muciaccia B., Corallini S., Vicini E. et al. HIV-1 viral DNA is present in ejaculated abnormal spermatozoa of seropositive subjects. *Hum Reprod* 2007;22(11):2868–78. DOI: 10.1093/humrep/dem288.
59. Zafer M., Horvath H., Mmeje O. et al. Effectiveness of semen washing to prevent human immunodeficiency virus(HIV) transmission and assist pregnancy in HIV-discordant couples: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016;105(3):645–55.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.028.
60. Cardona-Maya W., Velilla P., Montoya C.J. et al. Presence of HIV-1 DNA in spermatozoa from HIV-positive patients: changes in the semen parameters. *Curr HIV Res* 2009;7(4):418–24. DOI: 10.2174/157016209788680570.
61. Dussaix E., Guetard D., Dauguet C. et al. Spermatozoa as potential carriers of HIV. *Res Virol* 1993;144(6):487–95. DOI: 10.1016/s0923-2516(06)80064-6.
62. Baccetti B., Benedetto A., Burrini A.G. et al. HIV-particles in spermatozoa of patients with AIDS and their transfer into the oocyte. *J Cell Biol* 1994;127(4):903–14. DOI: 10.1083/jcb.127.4.903.
63. Piomboni P., Baccetti B. Spermatozoon as a vehicle for HIV-1 and other viruses: a review. *Mol Reprod Dev* 2000;56(2 Suppl):238–42.
64. Wang D., Kang X.J., Li L.B. et al. *In vitro* study on vertical transmission of the HIV-1 gag gene by human sperm. *J Med Virol* 2011;83(1):16–23. DOI: 10.1002/jmv.21767.
65. Wang D., Li L.B., Hou Z.W. et al. The integrated HIV-1 provirus in patient sperm chromosome and its transfer into the early embryo by fertilization. *PLoS One* 2011;6(12):e28586. DOI: 10.1371/journal.pone.0028586.
66. Li F., Li L., Zhong Y. et al. Relationship between LTR methylation and gag expression of HIV-1 in human spermatozoa and sperm-derived embryos. *PLoS One* 2013;8(1):e54801. DOI: 10.1371/journal.pone.0054801.
67. Gao Y.S., Huang T.H., Wang D. et al. *In vivo* study on vertical transmission of the HIV-1 gag gene via mouse oocytes. *Curr HIV Res* 2009;7(5):562–8. DOI: 10.2174/157016209789346237.
68. Carvalho W.A., Catafesta E., Rodart I.F. et al. Prevention of HIV transmission with sperm washing within fertile serodiscordant couples undergoing non-stimulated intrauterine insemination. *AIDS Care* 2020;16:1–8. DOI: 10.1080/09540121.2020.1739201.
69. Ezeonwumelu I., Bártolo I., Martin F. et al. Accidental father-to-son HIV-1 transmission during the seroconversion period. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2018;34(10):857–62. DOI: 10.1089/AID.2018.0060.
70. Murugan S., Anburajan R. Father to child transmission of human immunodeficiency virus disease while sero-discordant status of the mother is maintained. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2013;34(1):60–1. DOI: 10.4103/0253-7184.112945.
71. Cardona Maya W.D., Rugeles M.T. Father-to-child HIV transmission: do not forget sperm cells as vectors. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2019;35(9):785. DOI: 10.1089/AID.2019.0055.
72. Mlakar J., Korva M., Tul N. et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med* 2016;374(10):951–8. DOI: 10.1056/NEJMoa1600651.
73. Halabi J., Jagger B.W., Salazar V. et al. Zika Virus causes acute and chronic prostatitis in mice and macaques. *J Infect Dis* 2020;221(9):1506–17. DOI: 10.1093/infdis/jiz533.

74. Siemann D.N., Strange D.P., Maharaj P.N. et al. Zika virus infects human sertoli cells and modulates the integrity of the *in vitro* blood-testis barrier model. *J Virol* 2017;91(22):e00623-17. DOI: 10.1128/JVI.00623-17.
75. Peregrine J., Gurung S., Lindgren M.C. et al. Zika virus infection, reproductive organ targeting, and semen transmission in the male olive baboon. *J Virol* 2019;94(1):e01434-19. DOI: 10.1128/JVI.01434-19.
76. Mansuy J.M., Suberbielle E., Chapuy-Regaud S. et al. Zika virus in semen and spermatozoa. *Lancet Infect Dis* 2016;16(10):1106-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)30336-X.
77. Oliveira D.B., Durigon G.S., Mendes É.A. et al. Persistence and intra-host genetic evolution of Zika virus infection in symptomatic adults: a special view in the male reproductive system. *Viruses* 2018;10(11):E615. DOI: 10.3390/v10110615.
78. Atkinson B., Hearn P., Afrough B. et al. Detection of Zika virus in semen. *Emerg Infect Dis* 2016;22(5):940. DOI: 10.3201/eid2205.160107.
79. Cohen J. Where has all the Zika gone? *Science* 2017;357(6352):631-2. DOI: 10.1126/science.357.6352.631.
80. Borges E.D., Vireque A.A., Berteli T.S. et al. An update on the aspects of Zika virus infection on male reproductive system. *J Assist Reprod Genet* 2019;36(7):1339-49. DOI: 10.1007/s10815-019-01493-y.
81. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-80. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
82. Pan F., Xiao X., Guo J. et al. No evidence of SARS-CoV-2 in semen of males recovering from COVID-19. *Fertil Steril* 2020;113(6):1135-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.04.024.
83. Yang M., Chen S., Huang B. et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur Urol Focus* 2020;6:1124-29. DOI: 10.1016/j.euf.2020.05.009.
84. Bian X.W. Autopsy of COVID-19 patients in China. *Natl Sci Rev* 2020;7:1414-8. DOI: 10.1093/nsr/nwaa123.
85. Achua J.K., Chu K.Y., Ibrahim E. et al. Histopathology and ultrastructural finding of fatal COVID-19 infection on testis. *World J Mens Health* 2021;39(1):65-74. DOI: 10.5534/wjmh.200170.
86. Li D., Jin M., Bao P. et al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208292.
87. Zafar M.I., Li H. COVID-19 and impairment of spermatogenesis: Implications drawn from pathological alterations in testicles and seminal parameters. *EClinicalMedicine* 2020;29:100671. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100671.
88. Selvaraj K., Ravichandran S., Krishnan S. et al. Testicular atrophy and hypothalamic pathology in COVID-19: possibility of the incidence of male infertility and HPG axis abnormalities. *Reprod Sci* 2021 Jan 7;1-8. DOI: 10.1007/s43032-020-00441-x.
89. Cardona Maya W.D., Du Plessis S.S., Vélilla P.A. SARS-CoV-2 and the testis: similarity to other viruses and routes of infection. *Reprod Biomed Online* 2020;40(6):763-4. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.04.009.
90. Ali B.A., Huang T.H., Xie Q.D. Detection and expression of hepatitis B virus X gene in one and two-cell embryos from golden hamster oocytes *in vitro* fertilized with human spermatozoa carrying HBV DNA. *Mol Reprod Dev* 2005;70(1):30-6. DOI: 10.1002/mrd.20185.
91. Foresta C., Patassini C., Bertoldo A. et al. Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One* 2011;6(3):e15036. DOI: 10.1371/journal.pone.0015036.
92. Garolla A., Engl B., Pizzol D. et al. Spontaneous fertility and *in vitro* fertilization outcome: new evidence of human papillomavirus sperm infection. *Fertil Steril* 2016;105(1):65-72.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.018.
93. Kong Y., Liu Y., Liu X. et al. Relationship between the mechanism of hepatitis B virus father-infant transmission and pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet* 2017;295(1):253-57. DOI: 10.1007/s00404-016-4231-6.
94. Hao S.L., Ni F.D., Yang W.X. The dynamics and regulation of chromatin remodeling during spermiogenesis. *Gene* 2019;706:201-10. DOI: 10.1016/j.gene.2019.05.027.
95. Colaco S., Sakkas D. Paternal factors contributing to embryo quality. *J Assist Reprod Genet* 2018;35(11):1953-68. DOI: 10.1007/s10815-018-1304-4.

**ORCID автора / ORCID of author**

E.E. Брагина / E.E. Bragina: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Author declared about the absence of conflict of interest.

**Финансирование.** Работа проведена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was conducted without any sponsorship.

## Синдром тазовой конгестии и проблемы репродукции: междисциплинарный подход

А.Н. Сулима<sup>1</sup>, О.Б. Жуков<sup>2,3</sup>, А.Н. Рыбалка<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; Россия, 295017 Симферополь, ул. Воровского, 8;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

<sup>3</sup>Ассоциация сосудистых урологов и репродуктологов; Россия, 105187 Москва, ул. Мироновская, 18

Контакты: Анна Николаевна Сулима [gsulima@yandex.ru](mailto:gsulima@yandex.ru)

Обзор посвящен анализу научных данных об одном из малоизвестных и недостаточно изученных клинических синдромов – синдрому тазовой конгестии. На основании анализа иностранных и отечественных источников выделены наиболее вероятные анатомические, гормональные и иные причины развития данного синдрома. Предпринята попытка объяснить патогенетические механизмы, приводящие к нарушению репродуктивной функции у пациенток с синдромом тазовой конгестии.

**Ключевые слова:** синдром тазовой конгестии, бесплодие, диагностика, лечение

**Для цитирования:** Сулима А.Н., Жуков О.Б., Рыбалка А.Н. Синдром тазовой конгестии и проблемы репродукции: междисциплинарный подход. *Андрология и генитальная хирургия* 2020;21(4):31–9.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-31-39



### Pelvic congestion syndrome and reproductive problems: an interdisciplinary approach

A.N. Sulima<sup>1</sup>, O.B. Zhukov<sup>2,3</sup>, A.N. Rybalka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University; 8 Vorovskogo St., Simferopol 295017, Russia;

<sup>2</sup>RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

<sup>3</sup>Association of Vascular Urologists and Reproductologists; 18 Mironovskaya St., Moscow 105187, Russia

The review is devoted to one of the unknown, debatable and completely unexplored clinical syndromes – pelvic congestion syndrome. Based on the study of foreign and domestic literature, the probable anatomical, hormonal and other causes of the development of this syndrome were analyzed. An attempt was made to explain and understand the pathogenetic mechanisms leading to impaired reproductive function in this category of patients.

**Key words:** pelvic congestion syndrome, infertility, diagnosis, treatment

**For citation:** Sulima A.N., Zhukov O.B., Rybalka A.N. Pelvic congestion syndrome and reproductive problems: an interdisciplinary approach. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):31–9. (In Russ.).

#### Определение и термины

Синдром тазовой конгестии (СТК) – распространенная патология, связанная в большинстве случаев с варикозным расширением яичниковых вен. В англо- и русскоязычной научной литературе встречается множество названий данного синдрома: тазовый варикоз (pelvic varicosis), синдром тазовой конгестии (pelvic congestion syndrome), тазовая венозная патология (pelvic venous disorder), тазовая венозная недостаточность (pelvic venous incompetence), тазовое варикоцеле (pelvic varicocele), тазовый венозный застой (pelvic venous stasis), синдром недостаточности подвздошных вен (iliac vein insufficiency syndrome), варикозное расширение вен малого таза, варикозная болезнь малого таза,

синдром венозного полнокровия малого таза, синдром правой яичниковой вены, артериовенозный конфликт, варикозное расширение овариальных вен, тазовое варикоцеле и т.д. [1–3]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра описана единственная болезнь, соответствующая перечисленному – варикозное расширение вен таза (I86.2). Дальнейшей детализации этого диагноза в классификации нет. По мере изучения СТК и накопления знаний о нем, возможно, встанет вопрос об внесении изменений в рубрикатор.

#### Этиология и патогенез

В медицинском информационном бюллетене клиники Мэйо отмечено, что боли на фоне варикозного



расширения вен органов малого таза являются причиной визита к гинекологу в 10–20 % случаев, однако только в 2 % случаев ставится правильный диагноз. Результат неверного диагноза – около 16 % необоснованных гистерэктомий [4].

В 1831 г. американский врач R. Gooch перечислил в своей статье характерные симптомы заболевания, однако только в 1854 г. французский ученый М.А. Richet указал на их первопричину – тубоовариальное варикоцеле. В 1888 г. в «Нью-Йоркском медицинском журнале» А.П. Дадли сообщил о наличии взаимосвязи между варикозным расширением вен и использованием технической новинки того времени – швейной машины с механическим ножным приводом в виде велосипедных педалей. В дальнейшем оказалось, что нарушение венозного оттока вызывал компрессионный корсет, который носила портниха, как и большинство ее современниц.

Одним из первых ученых, предположивших, что венозная система оказывает существенное влияние на возникновение хронической боли в нижней части живота у женщин, был российский врач Владимир Федорович Снегирев [3]. Он описал полнокровные венозные сплетения в виде плотных и болезненных опухолей – «плетор», откуда произошел термин «плеторическая боль». Плетора (от греч. plethore – наполнение) – общее полнокровие, увеличение объема циркулирующей крови [5]. Позже на взаимосвязь между варикозным расширением вен малого таза и хроническими болями в этой области указывали Н. Cotte в 1928 г. и Н. Taylor в 1949 г. [1].

В 1954 г. J. Guilhem и Н. Ваух описали извитые и расширенные вены гонад при разработке методики тазовой венографии. Однако, несмотря на очевидную варикозную трансформацию вен гонад, ни один из авторов не связал ее с симптомами нарушения оттока из тазовых вен. Только в 1970-х годах расширение вен, обнаруженное при ангиографических исследованиях, связали с хронической болью в области таза [3].

На сегодняшний день нет единого мнения о патогенезе этого заболевания. СТК считается патологией, «невидимой» для клинициста из-за отсутствия патогномоничных признаков и диагностических критериев. Многие проблемы у женщин связаны с этой патологией, но вследствие неверного диагноза и дефицита медицинских знаний об этой проблеме часто пациентки не удовлетворены результатами терапии [2]. Сегодня не определена роль специалистов (акушера-гинеколога, уролога, флеболога, специалиста по ультразвуковой диагностике и др.) на этапах выявления и лечения этой патологии.

Хроническая тазовая боль (ХТБ) является распространенным, но недооцененным состоянием у женщин репродуктивного возраста. Ее распространенность варьирует, по разным данным, от 5,7 до 26,6 % [6].

Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain), основанная в 1973 г., определяет ХТБ как постоянную или повторяющуюся в течение 6 мес боль, связанную с тазовыми органами. В гинекологии ХТБ требует дифференциальной диагностики СТК и таких патологий, как эндометриозная болезнь, воспаление тазовых органов, спаечная болезнь малого таза. Нередко ХТБ ассоциируется с этими заболеваниями и приводит к недооценке или игнорированию СТК, а это, в свою очередь, к отсутствию специфического (патогномоничного) лечения [1, 6].

Установлено, что распространенность СТК среди пациенток с ХТБ составляет 12–33 % [6]. Пациентки в возрасте младше 17 лет страдают от СТК в 19,4 % случаев, а в перименопаузе этот показатель увеличивается до 80 %. Варикозное расширение вен яичников (овариковарикоцеле) встречается чаще (в 80 % случаев) и часто становится причиной бесплодия, привычного невынашивания и дисфункции яичников. Варикозное расширение вен широкой связки матки наблюдается только в 1 % случаев [7]. В норме отток крови из промежности и внутренних половых органов происходит в основном через маточные вены, которые впадают в подчревную вену, снабженную клапанами, а также через вены яичника. Венозное сплетение матки широко анастомозирует с мочепузырным и прямокишечным венозными сплетениями, а также с гроздевидным сплетением яичника: именно эта особенность и обуславливает специфическую симптоматику, возникающую при венозном застое в малом тазе в случае несостоятельности клапанного аппарата вен яичников. Возникает ретроградный венозный кровоток, развивается и прогрессирует варикозное расширение вен малого таза [8].

Этиология СТК все еще изучена недостаточно, но, вероятно, ее можно считать многофакторной: имеются данные о вкладе механических и гормональных факторов. Описаны 2 основные причины несостоятельности тазовых вен [9]. Во-первых, это врожденное отсутствие венозных клапанов или их несостоятельность. Во-вторых, во время беременности сосудистая емкость яичниковых вен увеличивается в 60 раз по сравнению с нормой. Эта повышенная емкость оказывает механическое давление и может в конечном итоге способствовать сохранению ретроградного венозного кровотока; что объясняет, почему СТК в основном наблюдается у многорожавших женщин [8].

Особенности строения яичниковых вен практически не изучены. В традиционных анатомических атласах крайне мало данных об этом. Информации недостаточно для полного представления о топографической анатомии и патофизиологии яичниковых вен, что крайне важно учитывать при проведении оперативных вмешательств по поводу варикозного расширения вен малого таза.

**Анатомические особенности яичниковых вен:**

- берут свое начало в венозном сплетении в широкой связке вблизи яичника и фаллопиевой трубы и связываются с маточным сплетением, затем идут впереди поясничной мышцы и мочеочника;
- правая яичниковая вена впадает в нижнюю полую вену, а левая яичниковая вена — в левую почечную вену у большинства людей;
- правая яичниковая вена соединяется с нижней полой веной под острым углом, венозное давление в правой яичниковой вене обычно выше, чем в левой [8, 10, 11].

А. Лехтер и соавт. обнаружили клапаны в левой и правой яичниковых венах в 62 и 48 % соответственно. Клапаны в левой яичниковой вене были обнаружены в 23 % случаев, обычно они располагались в приустьевом отделе вены. Клапаны были двустворчатыми, их количество варьировало от 1 до 2. Клапанный аппарат в правой яичниковой вене был обнаружен в 12 % случаев, т. е. реже, чем в левой вене, локализовался в приустьевом отделе и верхней трети сосуда и был представлен 1–2 клапанами [12].

**Анатомическими причинами развития СТК** могут быть [8, 10, 11]:

- отсутствие клапанов в яичниковых венах;
- сдавление левой ренальной вены между аортой и верхней мезентериальной артерией — синдром орехокола (nutcracker syndrome);
- ретроаортальное расположение левой почечной вены;
- компрессия коллекторных стволов, в частности изменение положения матки (ретрофлексия — «загиб матки»);
- компрессия правой общей подвздошной вены (хотя наиболее часто ретроградный кровоток возникает в левой яичниковой вене, но заброс в правую яичниковую вену был описан у пациентов, у которых правая яичниковая вена впадает в правую почечную вену);
- портальная гипертензия;
- приобретенный синдром нижней полой вены.

Варикозное расширение вен малого таза характеризуется варикозной трансформацией гонадных вен (овариковарикоцеле), внутритазовых венозных сплетений с формированием синдрома тазового венозного полнокровия, самым неприятным клиническим проявлением которого и является ХТБ.

По особенностям патогенеза различают 2 типа овариковарикоцеле: нисходящее, возникающее вследствие нарушения оттока крови по левой почечной и яичниковым венам, и восходящее, возникающее вследствие формирования венозного полнокровия малого таза из-за различных гинекологических заболеваний и осложнений акушерских вмешательств.

**Гормональные причины развития СТК.** В последнее время чаще обсуждается вопрос о неблагоприятном влиянии заместительной гормональной терапии, менопаузальной гормональной терапии и контрацепции на варикозное расширение вен малого таза. О влиянии гормонального фона свидетельствует еще и тот факт, что клинические проявления СТК ослабевают с наступлением менопаузы [13].

Изменение уровня циркулирующих эстрогенов и прогестерона влияет на мышечную стенку сосудов, снижая ее тонус и облегчая компрессию [13, 14].

В организме женщины циркулирует 3 естественных эстрогена: эстрон (E1), 17β-эстрадиол (E2), эстриол (E3). Наиболее активен 17β-эстрадиол, в то время как прямая эстрогенная активность эстрона и эстриола в 5–15 раз уступает активности 17β-эстрадиола. Половые гормоны в организме человека относятся по структуре к классу стероидов. Эстрогены являются биогенетическими производными андрогенов и оказывают специфическое действие на множество клеток-мишеней. Печень оказывает влияние на фармакокинетику эстрогенов и играет доминирующую роль в биотрансформации эстрогенов с очень важными эстрогензависимыми метаболическими превращениями с возможными побочными эффектами. Эти данные требуют дополнительных исследований по проблеме варикозного расширения вен, в том числе малого таза. Эстрогены могут способствовать развитию варикозного расширения вен таза при синдроме венозного полнокровия тазовых органов путем расслабления гладких мышц сосудов, этот эффект опосредован регуляцией эстрогенами продукции оксида азота (NO). Оксид азота действует как нейротрансмиттер и регулирует диаметр артерий и вен посредством влияния на циклический гуанозинмонофосфат [13].

Оксид азота выделяется из аргинина (с превращением последнего в цитруллин) под воздействием NO-синтетазы, которая активируется фракцией 17β-эстрадиола. Таким образом, повышенный уровень эстрогенов стимулирует активность NO-синтетазы, что ведет к увеличению продукции оксида азота, вазодилатирующий эффект которого доказан в кардиологии. В совокупности эти факторы могут способствовать развитию несостоятельности яичниковых и тазовых вен и последующему рефлюксу. Становятся понятными вероятные механизмы нарушения репродуктивной функции в данном случае (хронической ановуляции, гиперэстрогемии, недостаточности лютеиновой фазы овариально-менструального цикла и нарушения циклической трансформации эндометрия). А.Е. Волков и соавт. подтвердили повышение уровня эстрадиола плазмы при варикозном расширении вен малого таза [15]. В ряде источников говорится о частом выявлении связи между высоким уровнем эстрогенов в крови и развитием СТК, хотя их роль до конца не ясна.

Около 50 % женщин с СТК имеют мультифолликулярную структуру яичников (по данным ультразвукового исследования (УЗИ)), но не страдают гипертонизмом или аменореей [6].

Пероральные формы прогестерона усугубляют симптомы, предположительно из-за усиления кровенаполнения яичников [14].

Естественное нарушение соотношения эстрогенов и прогестерона во время беременности является вероятным биологическим механизмом, приводящим к расширению яичниковых вен и СТК. Гормональную гипотезу подтверждают данные о цикличности симптомов СТК в соответствии с фазами овариально-менструального цикла, а также о том, что СТК в первую очередь затрагивает женщин в пре- и перименопаузе [14].

С целью оценки этих факторов и определения групп риска пациенток с СТК было проведено 122 исследования, из которых в 63 (с участием 64 286 женщин) оценивали 54 фактора риска развития дисменореи, в 19 (18 601 женщина) оценивали 14 факторов риска развития диспареунии, в 40 (12 040 женщин) оценивали 48 факторов нециклической тазовой боли [16, 17]. На основании результатов этих исследований были выделены несколько гинекологических и психосоциальных факторов, тесно связанных с ХТБ и СТК [16, 18]:

- условия труда (работа, связанная с длительным вынужденным стоячим или сидячим положением, тяжелый физический труд);
- индекс массы тела менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>;
- прерванный половой акт (coitus interruptus);
- сексуальная дисфункция (диспареуния и отсутствие оргазма);
- многочисленные беременности и роды (паритет – более 3 родов в анамнезе);
- гинекологические заболевания (воспалительные заболевания, эндометриоз, болезнь, опухоли яичников, пролапс гениталий, перегиб широкой связки матки вследствие ретрофлексии матки);
- нарушения овариально-менструального цикла;
- хирургическая стерилизация;
- гиперэстрогения;
- хронические запоры;
- генетическая предрасположенность;
- патология соединительной ткани;
- метаболический синдром;
- вредные привычки (курение, алкоголь).

Большинство указанных факторов оказывают отрицательное влияние на репродуктивную систему женщины и могут приводить к бесплодию. Оценка данных факторов позволит врачу (в частности, специалисту по репродуктивному здоровью) правильно интерпретировать клиническую картину, поставить диагноз и выбрать оптимальную стратегию лечения, особенно

если речь идет о пациентке с нереализованной репродуктивной функцией.

В 1988 г. R. Beard, P. Reginald, J. Wadsworth впервые описали клинические проявления у 35 женщин с хронической абдоминальной болью и тазовой конгестией. Длительность симптомов варьировала от 6 мес до 20 лет. 60 % обследованных имели признаки значительных эмоциональных нарушений. По мнению авторов, сочетание чувствительности при пальпации живота над яичниковой точкой и посткоитальной боли в анамнезе патогномично для СТК (чувствительность метода – 94 %, специфичность – 77 %) [19, 20].

Пациентки с тазовой болью и конгестией испытывают чувство тяжести и боли в малом тазе (пелвалгии), возникающие при длительных статических нагрузках, перегревании или тяжелой физической работе. Боль усиливается до или во время менструации и может быть связана с диспареунией и длительным посткоитальным дискомфортом, что может приводить к вагинизму, боязни половых контактов или полному отказу от них [21].

У пациенток, которые страдают ХТБ на фоне конгестии, с течением времени возникают симптомы депрессии как реакция на боль и постоянные отрицательные эмоции. Это усугубляет течение хронического болевого синдрома и требует комплексного лечения не только его, но и сопутствующей депрессии, поскольку она существенно утяжеляет и изменяет картину болезни, а также способствует ее затяжному течению. Развитие депрессии обуславливает дисгармонию в половой жизни, снижает качество жизни супругов.

Механическое сдавление ткани яичника варикозно расширенными овариальными венами может вызывать локальную гипоксию и последующую ишемию в корковом слое яичника и стать одной из причин снижения овариального резерва у пациенток репродуктивного возраста (при условии исключения других причин, приводящих к данному состоянию).

При консультировании супружеских пар, обратившихся к врачу по поводу бесплодия, необходимо помнить, что СТК встречается и у мужчин в виде варикоцеле. Из-за стаза крови в яичковых венах и окутывания яичка этими варикозно расширенными сосудами происходит неестественный «обогрев» тканей яичка и, как следствие, страдает сперматогенез. Нарушение естественной гормональной функции интерстициальных клеток Лейдига изменяет эндогенную выработку тестостерона, губительно действуя на концентрацию сперматозоидов [22].

В патогенезе СТК в последнее время особое внимание уделяют воспалению как возможному триггеру ремоделирования венозной стенки и клапанов. При этом первопричина веноконгестии в целом пока остается до конца не выясненной. Возможно, начальное звено – экспрессия генов воспаления в эндотелии вен (под влиянием повышенного гидростатического



давления) и синтез провоспалительных факторов. Лейкоциты (моноциты и лимфоциты) крови, в свою очередь, активизируются и мигрируют в тканевое пространство, что приводит к образованию свободных радикалов, апоптозу и некрозу тканей [3].

Почти у половины пациенток обнаруживают варикозное расширение вен в области промежности, ягодичной области и снаружи на задней поверхности бедра. В некоторых случаях наблюдается расстройство мочеиспускания, вероятно связанное с полнокровием венозного сплетения мочевого пузыря. Встречается и бессимптомное течение заболевания. Невозможность вести привычный образ жизни, дисгармония в семье, обусловленные нарушением сексуальной близости, приводят к серьезному ухудшению психосоматического состояния женщин.

### Диагностика синдрома тазовой конгестии

Отсутствие четких патогномичных симптомов ставит врача в тупик, особенно если с помощью классических методов диагностики невозможно выявить какую-либо патологию органов малого таза. Разнообразие жалоб в этих случаях объясняется психоневрологическими расстройствами, и пациентов направляют на лечение к психотерапевтам, сексопатологам и даже психиатрам.

Венография считается эталонным стандартным методом диагностики заболеваний тазовых вен. Застой определяется как обширный, если широкие вены оказываются извилистыми, с большим изменением диаметра и если отдельные вены закрыты пулом контрастного вещества. Венография — точный метод диагностики СТК, но она инвазивна, отнимает много времени и подвергает облучению органы малого таза у женщин репродуктивного возраста [23].

Несколько неинвазивных диагностических методов используются в работе с пациентами с СТК и подозрением на венозную недостаточность органов малого таза: УЗИ, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) [24].

Будучи неинвазивным методом диагностики многих заболеваний, трансвагинальное УЗИ теоретически было бы идеальным первым шагом в диагностике СТК. Однако ультразвуковая оценка конгестии, основанная на измерении диаметра вен, подсчете количества вен в секторе и субъективном мнении специалиста о выраженности конгестии, как оказалось, не позволяет отличить пациентов с СТК от здоровых женщин контрольной группы [25]. Обнаружена высокая специфичность (91 %) метода в случаях, когда вена диаметром  $>5$  мм пересекает тело матки, однако низкая чувствительность (25 %) обуславливает высокую частоту ложноотрицательных результатов. Изучена роль трансабдоминального УЗИ наряду с трансвагинальным, и сделан вывод о том, что диаметр яичниковой вены  $>6$  мм имеет по-

ложительную прогностическую ценность 83,3 % [26]. Гинекологам следует обратить особое внимание на эти параметры и риск возникновения СТК. По-видимому, трансвагинальное УЗИ в выявлении варикозного расширения вен органов малого таза имеет высокую чувствительность (100 %), позволяя точно исключать СТК, когда тазовое варикоцеле не было ранее диагностировано [26, 27].

Однако положительная прогностическая ценность является релевантным результатом, только если исследуемая популяция отражает реальную распространенность заболевания. Исследование S.J. Park и соавт. организовано по схеме «случай-контроль», поэтому данный результат может не быть релевантным. Обычная ультразвуковая доплерография оказалась очень чувствительным (100 %) методом диагностики СТК путем регистрации ретроградного каудального кровотока в яичниковой вене [26]. Кровоток в варикозно расширенных венах придатков обычно слабый. Доплерография (цветовое картирование), отражая силу ультразвукового сигнала путем изменения цвета и яркости изображения, делает УЗИ более чувствительным к движению, что позволяет детализировать информацию о кровотоке в сосудах [28].

Несмотря на эту гипотезу, в 2 исследованиях, в которых оценено состояние вен в области придатков методом доплерографии, оказалось невозможно дифференцировать пациенток с СТК и здоровых женщин [25, 29]. Кроме того, R.D. Malgor и соавт. продемонстрировали компенсаторное расширение правой яичниковой вены в случае ретроградного кровотока по левой яичниковой вене [30]. Это имеет клиническое значение поскольку лечение должно быть основано не только на диаметре вен, но и на величине рефлюкса.

Не дали пока новой информации о сосудистом кровотоке в обсуждаемой области и такие новые технологии УЗИ, как энергетическая (power Doppler), импульсная (pulsed wave), непрерывно-волновая (continuous wave Doppler) доплерография и импульсная доплерография высокой частоты (high frequency pulsed wave). Исследования их эффективности еще впереди.

Магнитно-резонансная томография позволяет визуализировать яичниковые и гонадные вены при полном исследовании анатомии таза благодаря мультипланарной визуализации (реконструкции). D.M. Yang и соавт. исследовали возможность применения магнитно-резонансной ангиографии с временным разрешением. Магнитно-резонансная ангиография с временным разрешением является быстрым и неинвазивным методом визуализации физиологической динамики кровотока. Она широко используется и характеризуется высокой чувствительностью по сравнению с обычной ангиографией при выявлении различной патологии сосудов. Высокая чувствительность также продемонстрирована в исследовании, в котором с помощью этого метода рефлюкс

был обнаружен в яичниковых венах у пациенток с диагнозом СТК. Однако специфичность метода не была оценена из-за отсутствия контроля (у лиц без тазовой патологии по данным венографии) [31].

G. Ascituro и соавт. изучили эффективность магнитно-резонансной венографии в диагностике СТК. Магнитно-резонансная венография оказалась высокочувствительной при несостоятельности вен в тазовых сплетениях, яичниках или гипогастральных вен. Особенно высокая чувствительность метода (100 %) отмечена при несостоятельности гипогастральной вены, но специфичность была низкой, что приводило к высокой частоте ложноположительных результатов [32].

Менее дорогостоящей альтернативой МРТ может считаться КТ, но на данный момент нет исследований эффективности КТ в диагностике СТК. По результатам ретроспективного исследования предложено считать, что у пациентов без клинических проявлений допускается постановка диагноза СТК при визуализации на КТ-изображениях несостоятельности или расширения вен [33]. Недостатком КТ является ограниченность информации, которую предоставляет это исследование; при МРТ есть возможность получить данные для дифференциальной диагностики СТК, наружного генитального эндометриоза и аденомиоза.

Мнения о пользе лапароскопии для диагностики СТК в отечественной и зарубежной литературе расходятся. Диагностическая лапароскопия часто применяется у пациентов с ХТБ с целью верификации или исключения конкретного диагноза. Прямая визуализация органов малого таза отлично подходит для исключения других патологий, отличных от СТК, таких как эндометриозная болезнь, воспалительные заболевания органов малого таза и т.д. Визуализация варикозно расширенных вен малого таза во время лапароскопии возможна лишь в 20–40 % случаев [19]. Варикозные вены малого таза видны в области яичников, по ходу круглой и широкой связок матки в виде обширных синюшных конгломератов с истонченной и напряженной стенкой. Однако во время диагностической лапароскопии возможна и недооценка количества варикозно расширенных вен, поскольку положение Тренделенбурга и давление углекислого газа при инсуффляции облегчают дренирование и/или приводят к спадению стенок варикозно расширенных вен [34]. Кроме того, расширение яичниковых вен, хотя и ассоциируется с СТК, но не является синонимом венозной недостаточности или его клинических проявлений. При дифференциальной диагностике следует отличать СТК в основном от эндометриозной болезни, воспалительных заболеваний органов малого таза, кишечника и мочевыводящих путей.

### Лечение

Общепризнанными радикальными методами лечения СТК являются эндоваскулярная окклюзия (эм-

болизация) расширенных сосудов, хирургическое лигирование варикозно расширенных вен яичников (с применением открытого или лапароскопического доступа), гистерэктомия с двусторонней сальпингоофорэктомией или без нее и др. [18, 35]. Но такие вмешательства у пациентов с нереализованной репродуктивной функцией и СТК сегодня абсолютно неприемлемы и не могут быть рекомендованы акушером-гинекологом. Ослабление кровотока в органах малого таза вследствие окклюзии расширенных сосудов после применения одного из перечисленных методов будет приводить к ишемии яичниковой ткани и снижению овариального резерва, а нарушение кровообращения эндометрия – к нарушению рецептивной способности эндометрия и снижению/невозможности имплантации плодного яйца и наступления беременности. Такая тактика лечения не может иметь место в лечении этой категории пациентов.

Долгое время подходы к лечению СТК были малоэффективными из-за недостаточного понимания этиологии данного синдрома. Подходы к коррекции сочетания СТК и бесплодия с точки зрения репродуктивной медицины практически не описаны.

Диагностика и лечение СТК, связанной с ХТБ, требует мультидисциплинарного подхода, поскольку сегодня консервативное лечение достаточно длительное и разнонаправленное и зависит от «узкого» специалиста, который его назначил. Обследование пациентки с СТК и нереализованной репродуктивной функцией или бесплодием должен проводить в первую очередь акушер-гинеколог, но требуется и активное участие врачей других специальностей, включая рентгенологов, специалистов по ультразвуковой диагностике, анестезиологов, урологов, хирургов общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, диетологов, неврологов, гематологов, онкологов, психиатров.

Изучение патогенеза СТК, в том числе влияния стероидных гормонов, необходимо не только для понимания механизма развития заболевания, но и для выработки подходов к лечению. Для повышения качества и своевременности диагностики и снижения стоимости обследования следует развивать малоинвазивные и безопасные аппаратные методы (УЗИ, МРТ с их модификациями).

Разработка алгоритма ведения пациентов с нереализованной репродуктивной функцией, страдающих СТК, и внедрение мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению станут важными факторами в преодолении бесплодия и повышении качества жизни женщин.

Бесплодие – невозможность наступления беременности в соматически здоровой паре, находящейся в репродуктивном возрасте, в течение 1 года половой жизни без предохранения. Только половина бесплодных пар обращаются к акушеру-гинекологу и только 1/4 из

обратившихся начинает лечение! При этом эффективность лечения бесплодия с возрастом падает с 80 % в 25–30 лет до 10 % в возрасте 40–42 лет [36]. Большое значение имеет физиологическое снижение овариального резерва с возрастом у любой женщины. Увеличение длительности анамнеза бесплодия резко снижает шансы на наступление беременности независимо от метода лечения, в том числе и при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), что, соответственно, увеличивает стоимость лечения. На начальных этапах реализации репродуктивных планов (6–9 мес) следует отдавать приоритет консервативным медикаментозным и немедикаментозным методам терапии СТК с активным ведением/лечением бесплодия.

Особое место следует уделять немедикаментозной терапии как главному инструменту в профилактике и лечении СТК на начальных стадиях заболевания. Важную роль играет качественная санитарно-просветительная работа (на всех уровнях), как бы банально это ни звучало. Современная концепция немедикаментозной коррекции СТК подразумевает соблюдение диеты, правильного режима труда и отдыха, выполнение специальных гимнастических упражнений, ношение лечебного трикотажа с компрессией нижних конечностей, применение физиотерапевтических методов, психотерапии [1, 6, 35]. При неэффективности лечения необходимо безотлагательно обращаться в отделения

ВРТ для проведения экстракорпорального оплодотворения, повышающего шансы на преодоление бесплодия в браке. Основными показаниями к применению ВРТ являются отсутствие беременности при лечении бесплодия в течение 12 мес в возрасте женщины до 35 лет или в течение 6 мес в возрасте старше 35 лет [37].

### Заключение

Проблемы, с которыми сегодня сталкиваются системы здравоохранения всех стран мира, во многом схожи. Во-первых, растет финансовая нагрузка на экономику, поскольку люди живут дольше, с возрастом у них возникает все больше заболеваний. Но все же наибольшие расходы здравоохранение несет при лечении не пожилых людей, а лиц трудоспособного возраста. Во-вторых, в структуре заболеваемости преобладают хронические болезни: сердечно-сосудистые, диабет, артрит и т. д. В-третьих, и это наиболее важно, наблюдается разобщенность врачей разных специальностей и служб здравоохранения. По подсчетам, проведенным в европейских странах, до 1/3 всех финансов в здравоохранении расходуется неэффективно, кроме того, от 15 до 30 % всех расходов на медицину не получают адекватной оценки [38]. СТК и проблемы репродукции, на взгляд акушера-гинеколога, ярко обнажают эти вопросы в медицине и направляют их в русло междисциплинарного профессионального партнерства.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Шуликовская И.В. Лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин (обзор литературы). Бюллетень Восточно-сибирского научного центра сибирского отделения Российской академии медицинских наук 2012; (4–1):241–4. [Shulikovskaya I.V. Treatment of small pelvis varicosis in women (literature review). *Byulleten Vostochno-sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk* = Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences 2012;(4–1):241–4. (In Russ.).]
2. Dykhuizen R.F., Roberts J.A. The ovarian vein syndrome. *Surg Gynecol Obstet* 1970;130(3):443–2.
3. Артымук Н.В., Руджнева О.Д. Туманность малого таза. Тазовая веноконгестия как одна из ведущих причин хронической тазовой боли. *Status Praesens* 2015;4(27):42–9. [Artyumuk N.V., Rudzhneva O.D. The small pelvis. Pelvic congestion as one of the leading causes of chronic pelvic pain. *Status Praesens* 2015;4(27):42–9. (In Russ.).]
4. MacDonald S.R., Klock S.C., Milad M.P. Long-term outcome of nonconservative surgery (hysterectomy) for endometriosis-associated pain in women <30 years old. *Am J Obst Gynecol* 1999;180(6):1360–3. DOI: 10.1016/s0002-9378(99)70020-7.
5. Большая медицинская энциклопедия. Под ред. Б.В. Петровского. М., 2013. [The big medical encyclopedia. Ed. by B.V. Petrovsky. Moscow, 2013. (In Russ.).]
6. Ignacio E.A., Dua R., Sarin S. et al. Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment. *Semin Intervent Radiol* 2008;25:361–8. DOI: 10.1055/s-0028-1102998.
7. Гаврилов С.Г., Кириенко А.И., Мишнев О.Д., Черкашин М.А. Варианты анатомического строения яичниковых вен. *Анналы хирургии* 2004;(3):72–6. [Gavrilov S.G., Kiriyenko A.I., Mishnev O.D., Cherkashin M.A. Types of the anatomic structure of ovarian veins. *Annaly khirurgii* = Russian Journal of Surgery 2004;3:72–6. (In Russ.).]
8. Bergan J. The vein book. Oxford University Press, 2007. Pp. 315–321. DOI: 10.1016/b978-012369515-4/50003-x.
9. Cheong Y., William S. Chronic pelvic pain: aetiology and therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:695–711. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.04.004.
10. Koc Z., Ulsan S., Oguzkurt L. Right ovarian vein variant: is there a relationship with varices? *Eur J Radiol* 2006;59:465–71. DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.03.021.
11. Govil S., Justus A. Using the ovarian vein to find the ovary. *Abdom Imaging* 2006;31:747–50. DOI: 10.1007/s00261-005-0268-x.
12. Lechter A., Lopez G., Martinez C., Camacho J. Anatomy of the gonadal veins: a reappraisal. *Surgery* 1991;109(6):735–9. DOI: 10.1177/026835558700200311.
13. Зайдиева Я.З. Заместительная гормонотерапия. Фармакология и клиническое применение. М., 2001. 50 с. [Zajdieva Ya.Z. Hormone replacement therapy. Pharmacology and clinical use. Moscow, 2001. 50 p. (In Russ.).]
14. Kumar D. *In vitro* inhibitory effect of progesterone on extrauterine human smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol*

- 1962;84:4. DOI: 10.1016/s0002-9378(16)35736-2.
15. Волков А.Е., Рымашевский Н.В., Михельсон А.Ф. и др. Место эхографии в диагностике причин синдрома тазовых болей. Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии 2000;2:133–5. [Volkov A.E., Rymashevskiy N.V., Mikhelson A.F. et al. The place of echography in the diagnosis of the causes of pelvic pain syndrome. *Ultrazvukovaya diagnostika v akusherstve, ginekologii i pediatrii* 2000;2:133–5. (In Russ.)].
16. Latthe P., Mignini L., Gray R. et al. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ* 2006;332(7544):749–5. DOI: 10.1136/bmj.38748.697465.55.
17. Moore J., Kennedy S. Causes of chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14(3):389–402. DOI: 10.1053/beog.1999.0082.
18. Nasser F., Cavalcante R.N., Affonso B.B. et al. Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2014;125(1):65–8. DOI: 10.1016/j.ijgo.2013.10.008.
19. Beard R.W., Highman J.H., Pearce S., Reginald P.W. Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *Lancet* 1984;2(8409):946–9. DOI: 10.1016/s0140-6736(84)91165-6.
20. Beard R., Reginald P., Wadsworth J. Clinical features of women with chronic lower abdominal pain and pelvic congestion. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(2):153–61. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1988.tb06845.x.
21. Foong L.C., Gamble J., Sutherland I.A., Beard R.W. Altered peripheral vascular response of women with and without pelvic pain due to congestion. *BJOG* 2000;107(2):157–64. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11684.x.
22. Punab M., Poolamets O., Paju P. et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod* 2017;32(1):18–31. DOI: 10.1093/humrep/dew284.
23. Zucker E.J., Ganguli S., Ghoshhajra B.B. et al. Imaging of venous compression syndromes. *Cardiovasc Diagn Ther* 2016;6(6):519–32. DOI: 10.21037/cdt.2016.11.19.
24. Steenbeek M.P., van der Vleuten C.J.M., Schultze Kool L.J., Nieboer T.E. Noninvasive diagnostic tools for pelvic congestion syndrome: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(7):776–86. DOI: 10.1111/aogs.13311.
25. Halligan S., Campbell D., Bartram C.I. et al. Transvaginal ultrasound examination of women with and without pelvic venous congestion. *Clin Radiol* 2000;55:954–8. DOI: 10.1053/crad.2000.0602.
26. Park S.J., Lim J.W., Ko Y.T. et al. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography. *Am J Roentgenol* 2004;182:683–8. DOI: 10.2214/ajr.182.3.1820683.
27. Giacchetto G., Cotroneo G.B., Marincolo F. et al. Ovarian varicocele: ultrasonic and phlebographic evaluation. *J Clin Ultrasound* 1990;18:551–5. DOI: 10.1002/jcu.1870180705.
28. Hudson-Dixon C.M., Long B.W., Cox L.A. Power Doppler imaging: principles and Applications. *Radiol Technol* 1999;70:235–43.
29. Campbell D., Halligan S., Bartram C.I. et al. Transvaginal power Doppler ultrasound in pelvic congestion. *Acta Radiol* 2003;44:269–74. DOI: 10.1080/j.1600-0455.2003.00063.x.
30. Malgor R.D., Adrahtas D., Spentzouris G. et al. The role of duplex ultrasound in the workup of pelvic congestion syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2014;2:34–8. DOI: 10.1080/j.1600-0455.2003.00063.x.
31. Yang D.M., Kim H.C., Nam D.H. et al. Time-resolved MR angiography for detecting and grading ovarian venous reflux: comparison with conventional venography. *Br J Radiol* 2012;1014:117–22. DOI: 10.1259/bjr/79155839.
32. Ascitto G., Mumme A., Marpe B. et al. MR venography in the detection of pelvic venous congestion. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:491–6. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.06.024.
33. Rozenblit A.M., Ricci Z.J., Tuvia J., Amis E.S. Jr. Incompetent and dilated ovarian veins: a common CT finding in asymptomatic parous women. *Am J Roentgenol* 2001;176:119–22. DOI: 10.1016/j.ejvs.2008.06.024.
34. Неймарк А.И., Шелковникова Н.В. Эндоваскулярное лечение стойкой дизурии и хронических тазовых болей при варикозном расширении вен малого таза у женщин. *Урология* 2012;(4):20–4. [Neymark A.I., Shelkovnikova N.V. Endovascular treatment of persistent dysuria and chronic pelvic pain in women with pelvic varicose veins. *Urologiya = Urology* 2012;4(04):20–4. (In Russ.)].
35. Kies D.D., Kim H.S. Pelvic congestion syndrome: a review of current diagnostic and minimally invasive treatment modalities. *Phlebol Venous Forum R Soc Med* 2012;27:52–7. DOI: 10.1258/phleb.2012.012s27.
36. Infertility definitions and terminology (WHO). Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en>.
37. Приказ Минздрава России от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологиях, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8023-prikaz-o-poryadke-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-protivopokazaniyah-i-ogranicheniyah-k-ih-primeneniyu>. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 107n of August 30, 2012 “On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions to their use”. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8023-prikaz-o-poryadke-ispolzovaniya-vspomogatelnyh-reproduktivnyh-tehnologiy-protivopokazaniyah-i-ogranicheniyah-k-ih-primeneniyu>. (In Russ.)].
38. Пост-релиз VII Международный конгресс «Оргздрав 2019», 24–25 апреля 2019, Москва. Доступно по: <https://www.vshouz.ru/orgzdrav2019/>. [Post-release of the VII International Congress “Orgzdrav 2019”, April 24–25, 2019, Moscow. Available at: <https://www.vshouz.ru/orgzdrav2019/>. (In Russ.)].

#### Вклад авторов

А.Н. Сулима: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

О.Б. Жуков: разработка концепции и дизайна статьи, написание текста статьи;

А.Н. Рыбалка: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

#### Authors' contributions

A.N. Sulima: developing the concept and design of the article, reviewing of publications on the topic of the article, article writing;

O.B. Zhukov: developing the concept and design of the article, article writing;

A.N. Rybalka: reviewing of publications on the topic of the article, article writing.



**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Н. Сулима / A.N. Sulima: <https://orcid.org/0000-0002-2671-6985>

О.Б. Жуков / O.B. Zhukov: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5392>

А.Н. Рыбалка / A.N. Rybalka: <https://orcid.org/0000-0003-2786-5218>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interest.** Authors declared about the absence of conflict of interest.

**Финансирование.** Работа проведена без спонсорской поддержки.  
**Funding.** The work was conducted without any sponsorship.

## Воздействие антибактериальных препаратов на сперматогенез (обзор литературы)

З.А. Кадыров, М.М. Акрамов, Э.М. Алдыраков

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Зиератшо Абдуллоевич Кадыров [zieratsho@yandex.ru](mailto:zieratsho@yandex.ru)

В обзоре проанализированы последние данные о воздействии антибиотиков на состояние и функцию репродуктивных органов. Во многих экспериментальных исследованиях продемонстрировано отрицательное влияние некоторых антибиотиков на сперматогенез, которое зависит от дозы. В отличие от лекарственных препаратов других групп, цитотоксическое действие которых на ткань яичка может быть прямым или опосредованным (через изменение уровня гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси), при использовании некоторых антибиотиков чаще всего на фоне воспалительного процесса развивается окислительный стресс в тканях яичек, что приводит к дистрофическим изменениям и ухудшению сперматогенеза.

**Ключевые слова:** антибиотики, окислительный стресс, экспериментальное исследование, параметры спермограммы, сперматогенез

**Для цитирования:** Кадыров З.А., Акрамов М.М., Алдыраков Э.М. Воздействие антибактериальных препаратов на сперматогенез (обзор литературы). *Андрология и генитальная хирургия* 2020;21(4):40–6.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-40-46



### The effect of antibiotics on spermatogenesis (review)

Z.A. Kadyrov, M.M. Akramov, E.M. Aldyrakov

RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

This review analyzes studies on the negative effects of antibiotics on reproductive organs and their function. Many experimental studies record the negative effect of certain antibiotics, depending on the dose applied, on spermatogenesis. Unlike drugs of other groups, in which a direct cytotoxic effect on the testicular tissue occurs through a change in the level of hormones of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis or through a direct effect on the testicle itself, when using some antibiotics, most often against the background of the inflammatory process, oxidative stress occurs in the testicular tissues, which leads to dystrophic lesions and violations of spermatogenesis indicators.

**Key words:** antibiotics, oxidative stress, experimental study, sperm parameters, spermatogenesis

**For citation:** Kadyrov Z.A., Akramov M.M., Aldyrakov E.M. The effect of antibiotics on spermatogenesis (review). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):40–6. (In Russ.).

#### Введение

Согласно европейским урологическим рекомендациям, бесплодный брак остается актуальной медицинской проблемой [1–5]. В 30–40 % случаев не удается выявить причину мужского бесплодия. У пациентов с идиопатическим бесплодием в анамнезе нет заболеваний, ухудшающих репродуктивную функцию, не выявлены изменения при физикальном обследовании и отсутствуют гормональные, генетические и биохимические нарушения [4].

Известно, что на репродуктивную систему особое влияние оказывают некоторые химические вещества, и многие ученые отмечают повышенное содержание токсичных веществ в тканях гонад, а также в семенной жидкости. Эти вещества нарушают дифференцировку

сперматоцитов и сперматид; при этом развивается олиго-, астено- и тератозооспермия [6–10]. Вредные экзогенные факторы могут приводить к уменьшению количества сперматозоидов, снижению их подвижности, ухудшению морфологии, гормональному дисбалансу, вызывая нарушения фертильности, временную или необратимую стерильность [10–12].

Среди химических веществ особое место занимают фармакологические препараты: диуретики, антидепрессанты, антибиотики, противогрибковые, гормональные (андрогены и эстрогены), антигипертензивные, седативные, противовирусные, гипополипидемические, противовоспалительные, противоопухолевые средства и др. [10, 12–16].

E.Z. Drobnis и A.K. Nangia, обобщая данные многочисленных исследований, подчеркивают, что лекарственные



препараты могут ухудшать мужскую репродуктивную функцию, что вызывает все большую озабоченность со стороны медицинского сообщества. В последние два-три десятилетия население всего мира стало принимать гораздо больше разных лекарственных препаратов, особенно это касается мужчин детородного возраста. Наблюдается тенденция к позднему планированию деторождения и к росту распространенности инфекций, передаваемых половым путем, среди молодых мужчин, особенно в развитых странах. Вместе взятые, эти факторы повысили частоту использования рецептурных и безрецептурных лекарств мужчинами, которые пытаются стать отцами. Авторы подчеркивают, что, несмотря на убедительные доказательства негативного воздействия некоторых препаратов на репродуктивную функцию мужчин, это воздействие недостаточно учитывается врачами при диагностике и лечении мужского бесплодия. Большинство врачей плохо проинформированы об этой особенности лекарственных средств или не учитывают ее при диагностике бесплодия у мужчин [16]. Поэтому авторы уделили особое внимание тем препаратам, которые могут изменить качество спермы у мужчин с идиопатическим бесплодием.

#### **Патогенетические механизмы влияния лекарственных препаратов на фертильность**

В другом обзоре E.Z. Drobniš и A.K. Nangia, анализируя механизм негативного воздействия лекарственных препаратов на мужские репродуктивные функции, отмечают, что они могут влиять на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, вызывая гормональный дисбаланс и дальнейшее нарушение сперматогенеза. Затронуты могут быть непосредственно рецепторы андрогенов, при этом изменяется активность эндогенных андрогенов в тканях-мишенях, или могут нарушаться петли обратной связи в гипоталамусе или гипофизе, что приводит к изменению сброса гонадотропина. Как следствие, нарушается выработка тестостерона и/или сперматогенез. Другие механизмы могут действовать опосредованно — путем изменения уровня пролактина, эстрогенов, кортизола, гормонов щитовидной железы или глобулина, связывающего половые гормоны. Известно, что регуляция продукции этих гормонов и глобулина, связывающего половые гормоны, необходима для нормальной репродуктивной функции. Повышение уровня пролактина — распространенный побочный эффект медикаментозного лечения, который влечет за собой снижение секреции гонадотропина и тестостерона [17].

Лекарственные препараты могут также оказывать прямое токсическое действие на эпителий семенных канальцев, в том числе на клетки Лейдига, клетки Сертоли или половые клетки. В некоторых случаях сперматогенез может быть сильно нарушен. После выхода из яичка сперматозоиды проводят в придатке яичка неделю или более, и исследования длительности воз-

действия некоторых лекарств показывают, что сперматозоиды могут быть повреждены во время продвижения через придаток яичка. Может наблюдаться нарушение эякуляторного рефлекса, приводящее к изменению выброса или изгнанию семенной жидкости. Даже после эякуляции возможно изменение функции сперматозоидов под действием некоторых лекарств. Наиболее критические последствия для репродукции — снижение фертильности и/или ухудшение здоровья потомства. По мнению авторов, врачи недостаточно учитывают это обстоятельство. Еще одно предположение авторов заключается в том, что лекарства могут стать более токсичными, если метаболические процессы происходят в неблагоприятных условиях, в частности при наличии сопутствующих заболеваний [17].

В своем систематическом обзоре M. Semet и соавт. подчеркивают, что одни лекарственные препараты оказывают прямое цитотоксическое действие на ткань яичка, другие могут влиять на фертильность посредством разных механизмов. В частности, они могут изменять уровень гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, вызывать сексуальную дисфункцию, нарушать сперматогенез, а также созревание сперматозоидов в придатке яичка. В большинстве случаев эти воздействия на сперматогенез/созревание сперматозоидов/половую функцию являются обратимыми, и изменения регрессируют после прекращения приема препарата. Но если лечение может быть длительным и/или возможны необратимые изменения параметров спермы вследствие приема препаратов, врач должен предложить пациенту криоконсервацию сперматозоидов до начала лечения. На сегодняшний день известно о вредном воздействии на фертильность тестостерона, сульфасалазина, анаболических стероидов, ципротерона ацетата, опиоидов, трамадола, аналогов гормона, стимулирующего выработку гормона роста (growth hormone releasing hormone) и сартанов (уровень достоверности доказательств 1 или 2). M. Semet и соавт. рекомендуют тщательный сбор анамнеза до назначения препаратов, особенно влияющих на репродуктивную функцию [18].

#### **Исследования влияния антибиотиков на фертильность**

Среди различных лекарственных препаратов, нарушающих сперматогенез, особое место занимают антибиотики. В силу многих обстоятельств исследования отрицательного воздействия антибактериальных препаратов на репродуктивные органы, начавшиеся в середине XIX в., до сих пор продолжаются [18]. В своем обзоре M. Semet и соавт. отметили, что в исследовании **нитрофурантоинов** [18] продемонстрировано уменьшение количества сперматозоидов и снижение их подвижности, причем высокие дозы препарата полностью блокировали сперматогенез [18]. В этом же обзоре авторы сообщают, что макролиды, в частности **эритромицин**, в исследованиях *in vitro* уменьшал количество



живых сперматозоидов и снижал их подвижность. После отмены препарата параметры спермограммы вернулись в норму [18]. **Гентамицин, неомицин, стрептомицин** снижали подвижность сперматозоидов, уменьшали их количество и долю форм с нормальной морфологией. **Пенициллин и тетрациклины** умеренно ухудшали параметры спермограммы. Однако достоверность полученных в исследованиях и приведенных в обзоре доказательств была достаточно низкой (уровень 3 или 4) [18].

S. Adalakun и соавт. в эксперименте на животных установили, что **тетрациклин** в дозе 30 мг/кг массы тела повреждает сперматогенные клетки, уменьшает количество клеток Лейдига, что коррелирует со снижением уровня тестостерона в сыворотке крови. Авторы отмечают, что в результате угнетается пролиферативная активность сперматогоний в семенных канальцах на всех стадиях цикла. Самцы крыс, получавших тетрациклин в течение всего периода исследования, не смогли оплодотворить самок. Кроме того, выявлено, что водный экстракт листьев *Senecio bialfrae*, вводимый одновременно с витамином С и тетрациклином, защищал репродуктивные органы от вредного воздействия тетрациклина. По мнению авторов, указанные выше препараты содержат мощные антиоксиданты, которые защищают сперматогенез от окислительного стресса, вызванного тетрациклином [19].

В других исследованиях, напротив, выявлено улучшение параметров спермограммы на фоне антибактериальной терапии у пациентов с инфекцией яичек и эпидидимитом [20–23].

По мнению E.Z. Drobniš и A.K. Nangia, несмотря на давность проблемы, за весь период исследований накоплено слишком мало данных, подтверждающих влияние антибиотиков на сперматогенез. Основная проблема при оценке влияния антибиотиков на сперматогенез заключается в том, что заболевания, которые они лечат, особенно заболевания органов мужского полового тракта, часто сами ухудшают репродуктивную функцию мужчин, поэтому лечение антибиотиками в конечном итоге и улучшает эту функцию [24].

E.Z. Drobniš и A.K. Nangia утверждают, что на репродуктивную функцию у мужчин токсическое влияние оказывают антипаразитарные препараты. В частности, в исследовании с участием 20 мужчин установлено, что ниродазол вызывает обратимые изменения сперматогенеза. Кроме того, из противогрибковых препаратов, по некоторым данным, кетоконазол временно снижает уровень тестостерона у мужчин, однако исследований его влияния на качества спермы или фертильность насчитывается мало. Авторы сообщают также об изменении качества спермы у мужчин, принимающих нитрофурантоин, ципрофлоксацин, офлоксацин и сульфаметоксазол. В заключении они подчеркивают отсутствие убедительных доказательств токсического влияния препаратов на сперматогенез и констатируют

необходимость дальнейших рандомизированных исследований [24].

M. Kağan и соавт. исследовали влияние **амоксцициллина, гентамицина и цефазолина** на окислительный стресс и репродуктивную функцию яичек мышей и выявили статистически значимое снижение уровня восстановленного глутатиона, который является маркером окислительного стресса, и статистически значимое повышение уровня перекиси водорода, которая действует как сигнальная молекула в зародышевых клетках млекопитающих. На фоне приема антибиотиков экспрессия генов и ферментативная активность супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и глутатион-S-трансферазы существенно изменились. Кроме того, на сперматогенез отрицательно влияло подавление экспрессии генов азооспермии. Следовательно, окислительный стресс и нарушение сперматогенеза приводили к уменьшению количества жизнеспособных, подвижных сперматозоидов и сперматозоидов с нормальной морфологией у мышей, получавших амоксициллин и гентамицин [25].

Исследование тестикулярной токсичности **гентамицина** у взрослых крыс показало, что при его применении в дозах 0, 60, 80 и 100 мг/кг/сут в течение 10 дней значительно уменьшается масса яичек (эффект зависит от дозы, за исключением дозы 60 мг/кг, при которой не наблюдалось существенного изменения). Отмечено дозозависимое сокращение количества сперматозоидов, их суточной выработки, снижение их подвижности, а также уровня тестостерона в сыворотке крови. Активность лактатдегидрогеназы была снижена, в то время как активность каспаз 3 и 9 была значительно повышена. Продукция перекиси водорода и перекисное окисление липидов значительно усилились, в то время как активность супероксиддисмутазы, хлорамфениколацетилтрансферазы, глутатионпероксидазы, а также неферментативный уровень восстановленного глутатиона были значительно снижены, что свидетельствует о гентамицин-индуцированном окислительном стрессе. Биохимические данные были подтверждены результатами гистопатологического исследования яичка, при котором выявлена атрофия, дегенерация тканей и прекращение сперматогенеза. Таким образом, подтверждено, что гентамицин индуцирует окислительный стресс, связанный с нарушением сперматогенеза, в дополнение к апоптозу [26].

H. Aly с целью изучения мелиоративного действия ликопина в отношении тестикулярной токсичности **гентамицина** провел эксперимент на взрослых крысах. На фоне приема ликопина (4 мг/кг/сут) наблюдалось статистически незначимое уменьшение объема яичек, количества сперматозоидов, их суточной выработки, а также снижение подвижности, жизнеспособности сперматозоидов по сравнению с показателями группы, получавшей только гентамицин (100 мг/кг/сут).

Гентамицин значительно снижал уровень сывороточного тестостерона и активность тестикулярной лактатдегидрогеназы, но предварительный прием ликопина заметно повышал эти показатели. Аналогичной была ситуация с активностью тестикулярных каспаз 3 и 9. Окислительный стресс, вызванный введением гентамицина, выражался в повышении уровня перекиси водорода и усилении перекисного окисления липидов, а также в снижении активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы. Содержание глутатиона на фоне приема ликопина было незначительным. Кроме того, гистопатологические изменения были минимизированы на фоне приема липокаина. В заключение автор отмечает, что гентамицин уменьшает объем семенников у крыс и ингибирует сперматогенез, индуцируя окислительный стресс и апоптоз за счет возможной митохондриальной дисфункции. Эти данные дают представление о токсическом воздействии гентамицина на ткань яичек и о лечебной роли ликопина в восстановлении нарушенного сперматогенеза [27].

А. Tahri и соавт. (2017) исследовали влияние  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, в частности **имипенема**, на окислительный стресс, уровень антиоксидантов, структуру яичек и параметры эякулята у крыс. Взрослым крысам линии Вистар (возраст 84 дня;  $n = 8$ ) в течение 1 нед в брюшинную полость вводили физиологический раствор, содержащий препарат в дозе 0, 30, 50 и 80 мг/кг. Установлено, что имипенем, особенно в высоких дозах, значительно уменьшает объем яичка, придатка яичка, семенного пузырька и предстательной железы, ухудшает характеристики сперматозоидов (подвижность, жизнеспособность и количество) и снижает уровень тестостерона в сыворотке крови, а также увеличивает количество аномальных сперматозоидов. Кроме того, в тестикулярной ткани статистически значимо повышался уровень перекисного окисления липидов, а уровень активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы снижался по сравнению с контрольной группой. Зарегистрированы тяжелые поражения ткани яичек, а также значительное ухудшение характеристик спермы. Авторы заключили, что имипенем индуцирует окислительный стресс и гистопатологические изменения в яичке, а также ухудшает сперматогенез, особенно в дозах 50 и 80 мг/кг ( $p < 0,001$ ) [28].

В. Cherif и соавт. оценивали токсичность **имипенема** в разных дозах (15, 50 или 100 мг/кг) в отношении репродуктивных органов самцов крыс и сравнивали ее с токсичностью гентамицина (в дозе 50 мг/кг). Измеряли объем репродуктивных органов (предстательной железы, яичек и их придатков), морфологическую структуру яичек, параметры спермограммы и окислительного стресса. Измеряли уровень тестостерона в сыворотке крови. Кроме того, исследовали апоптоз и уровень воспалительных маркеров иммуногистохимическими ме-

тодами (оценивали продукцию белков-регуляторов апоптоза, в том числе Bcl-2, и интерлейкина  $1\beta$  в яичке). Установлено значительное ухудшение показателей фертильности, в частности уменьшение количества сперматозоидов и снижение их подвижности, уменьшение объема репродуктивных органов и снижение уровня тестостерона в сыворотке крови, в группе имипенема по сравнению с контрольной группой и группой гентамицина. Количество аномальных сперматозоидов было статистически значимо больше у животных, получавших высокие дозы имипенема. Выявлено выраженное повышение уровня перекисного окисления липидов и содержания карбонатов в тканях яичек по сравнению с таковым в контрольной группе. Аналогичные результаты получены при исследовании активности супероксиддисмутазы и каталазы в тканях яичек. Кроме того, в семенных канальцах наблюдались тяжелые дистрофические поражения, а также значимые нарушения показателей сперматогенеза, свидетельствующие о воспалительном процессе в тканях яичек, что подтверждается повышением продукции клетками Лейдига интерлейкина  $1\beta$  и белков Вах и Bcl-2. Авторы сделали вывод о том, что лечение имипенемом в высоких дозах приводит к развитию окислительного стресса и воспалительного процесса в репродуктивных органах самцов крыс, что обуславливает нарушение сперматогенеза и возникновение морфопатологических изменений в ткани яичка [29].

Влиянию антибиотиков группы **фторхинолонов** посвящено множество исследований. В частности, А. R. Abd-Allah и соавт. зарегистрировали ухудшение показателей спермы: уменьшение объема эякулята, концентрации сперматозоидов, снижение их подвижности, значительное сокращение выработки лактатдегидрогеназы. Изменения были дозозависимыми [30].

А. Khaki в исследовании *in vitro* выявил уменьшение числа сперматогенных клеток (сперматогониев, сперматоцитов, сперматид и сперматозоидов) в семенных канальцах, а также снижение их жизнеспособности и подвижности после приема препаратов группы аминогликозидов и фторхинолонов (**стрептомицина, гентамицина, неомицина, ципрофлоксацина и офлоксацина**). Подвижность сперматозоидов значительно снизилась после приема гентамицина и неомицина ( $p < 0,05$ ). Общее количество сперматозоидов статистически значимо уменьшилось после введения офлоксацина, гентамицина, стрептомицина и неомицина ( $p < 0,022$ ). Значительное снижение подвижности сперматозоидов отмечено при низких и высоких дозах ципрофлоксацина. Объем яичка значительно уменьшился после введения офлоксацина и гентамицина ( $p < 0,011$ ). Авторы заключали, что стрептомицин оказывает меньшее негативное влияние на апоптоз клеток и параметры спермы по сравнению с другими препаратами, а гентамицин оказывает более токсичное воздействие, поэтому

рекомендуются меньшая доза и меньшая продолжительность приема. Фторхинолоны отрицательно влияют на ткани яичек и параметры спермы; ципрофлоксацин оказывает меньше побочных эффектов, чем гентамицин [31].

Ф. Agal и соавт. в эксперименте на самцах мышей выявили негативное воздействие **энрофлоксацина** на репродуктивную систему, что проявлялось в снижении подвижности эпидидимальных сперматозоидов и увеличении числа аномальных сперматозоидов [32].

В другом исследовании, проведенном А. Elias и В. Nelson, изучалось влияние **ципрофлоксацина** на ткань яичек самцов морской свинки. Зарегистрировано уменьшение объема яичек и концентрации сперматозоидов в эякуляте. Выявлено также снижение уровня тестостерона, которое зависело от дозы ципрофлоксацина и длительности его приема [33].

К.А. El-Bahrawy и соавт. изучали влияние **гентамицина** и **ципрофлоксацина** на ткани яичка. Выявлено, что препараты существенно уменьшали объем яичка, придатка яичка и семенных пузырьков, а также неблагоприятно воздействовали на параметры сперматогенеза. При этом на подвижность сперматозоидов ципрофлоксацин не оказывал статистически значимого влияния [34].

Р. Ahmadi и соавт. провели эксперимент на 50 самцах крыс линии Вистар (возрасте 6–8 нед, масса тела  $250 \pm 10$  г) с целью изучения влияния **левофлоксацина** на сперматогенез. Авторы использовали разные дозы препарата (0,03; 0,06 и 0,08 мг/кг массы тела) в течение 60 дней. Через 60 дней под эфирным наркозом удаляли яички для морфологического исследования и оценивали параметры спермы и концентрацию отдельных гормонов в сыворотке крови. Доза левофлоксацина не влияла на концентрацию тестостерона, однако концентрация фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов значительно повышалась при дозах левофлоксацина 0,03 и 0,06 мг/кг ( $p < 0,01$ ). Кроме

того, концентрация сперматозоидов линейно уменьшалась по мере увеличения дозы левофлоксацина (200, 192, 170, 128 и 75 млн) по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). В тканях яичка по мере повышения дозы левофлоксацина увеличивалось число первичных и вторичных сперматогониев. Высокие дозы левофлоксацина линейно уменьшали количество сперматоцитов и количество всех клеток в семенных канальцах ( $p < 0,05$ ). Авторы пришли к выводу, что левофлоксацин оказывает патологическое действие на клетки сперматогенеза, особенно в высоких дозах, и может привести к снижению фертильности, но требуются дальнейшие исследования для подтверждения этих результатов [35].

### Заключение

Отметим, что многочисленные работы, проведенные с целью изучения токсического воздействия антибиотиков на мужскую репродуктивную систему, в основном носят экспериментальный характер. Полученные данные указывают на отрицательное влияние некоторых антибиотиков на сперматогенез, которое часто является дозозависимым. В отличие от лекарственных препаратов других групп, после отмены антибиотиков чаще всего отмечается восстановление параметров эякулята, но данных о сроках восстановления сперматогенеза после отмены антибиотиков недостаточно. Обращает на себя внимание низкий уровень достоверности доказательств, полученных в исследованиях. В некоторых случаях сложно отделить отрицательное влияние антибиотиков на сперматогенез от аналогичного влияния заболевания, по поводу которого они были назначены. Проведение антибактериальной терапии у здоровых мужчин маловероятно по морально-этическим соображениям. Следовательно, рассмотренные результаты экспериментов, свидетельствующие об отрицательном воздействии антибактериальных препаратов на сперматогенез, требуют дальнейших исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Э. Нишлага, Г.М. Бере. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 554 с. [Andrology: male reproductive health and dysfunction. Ed. by E. Nieschlag, H.M. Behre. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2005. 554 p. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации по андрологической урологии. Под ред. П.А. Щеплева. М.: Медфорум, 2016. 120 с. [Clinical recommendations for andrological urology. Ed. by P.A. Shcheplev. Moscow: Medforum, 2016. 120 p. (In Russ.)].
3. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум, 2017. 544 с. [Urology. Russian clinical recommendations. Ed. by Yu.G. Alyaev, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. Moscow: Medforum, 2017. 544 p. (In Russ.)].
4. Божедомов В.А. Мужской фактор бездетного брака – пути решения проблемы. Урология 2016;(1, прил. 1):28–34. [Bozhedomov V.A. The male factor in childless marriage – problemsolving strategies. Urologiya = Urology 2016; (1 Suppl 1):28–34. (In Russ.)].
5. Древал А.В. Изменение функционирования репродуктивной системы мужчин с возрастом. Русский медицинский журнал 2017;25(22):1661–4. [Dreval A.V. Change in the functioning of the reproductive system of men with age. Russky meditsinsky zhurnal = Russian Medical Journal 2017;25(22):1661–4. (In Russ.)].
6. Алиев Р.Т., Алиев Р.Р., Пикалов С.М. Особенности показателей эякулята и способы коррекции нарушений сперматогенеза у мужчин различных возрастных групп. Эффективная фармакотерапия 2019;15(16):26–33.

- [Aliev R.T., Aliev R.R., Pikalov S.M. Features of ejaculate indicators and methods of spermatogenesis disorders correction in men of different age groups. *Effective Pharmacotherapy* 2019;15(16):26–33. (In Russ.)].
7. Johnson S.L., Dunleavy J., Gem-mell N.J., Nakagawa S. Consistent age-dependent declines in human semen quality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2015;19:22–33. DOI: 10.1016/j.arr.2014.10.007.
8. Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil Steril* 2015;103(6):1402–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.011.
9. Matuszczak E., Komarowska M.D., Debek W., Hermanowicz A. The impact of bisphenol a on fertility, reproductive system, and development: a review of the literature. *Int J Endocrinol* 2019;2019:4068717. DOI: 10.1155/2019/4068717.
10. Култанов Б.Ж. Влияние химических факторов на биохимические показатели сперматогенеза у мужчин, проживающих в регионах центрального Казахстана. *Гигиена труда и медицинская экология* 2015;46(1):39–46. [Kultanov B.Zh. Influence of chemical factors on biochemical parameters of spermatogenesis in men living in the regions of Central Kazakhstan. *Gigiena truda i meditsinskaya ekologiya = Occupational Hygiene and Medical Ecology* 2015;46(1):39–46. (In Russ.)].
11. Галькович К.Р., Соснин Д.Ю. Нарушения сперматогенеза и содержание индивидуальных белков в эякуляте. *Урологические ведомости* 2019;9(S):30–1. [Galkovich K.R., Sosnin D.Yu. Violations of spermatogenesis and the content of individual proteins in the ejaculate. *Urologicheskie vedomosti = Urological Statements* 2019;9(S):30–1. (In Russ.)].
12. Neto F.T., Bach P.V., Najari B.B. et al. Spermatogenesis in humans and its affecting factors. *Semin Cell Dev Biol* 2016;59:10–26. DOI: 10.1016/j.semcdb.2016.04.009.
13. Ahmadi R., Ahmadifar M., Safarpour E. et al. The effects of levofloxacin on testis tissue and spermatogenesis in rat. *Cell J* 2016;18(1):112–6. DOI: 10.22074/cellj.2016.3994.
14. Beaud H., van Pelt A., Delbes G. Doxorubicin and vincristine affect undifferentiated rat spermatogonia. *Reproduction* 2017;153(6):725–35. DOI: 10.1530/REP-17-0005.
15. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Antivirals and male reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2017;1034:163–78. DOI: 10.1007/978-3-319-69535-8\_11.
16. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Introduction to medication effects on male reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2017;1034:1–4. DOI: 10.1007/978-3-319-69535-8\_1. PMID: 29256121.
17. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Male reproductive functions disrupted by pharmacological agents. *Adv Exp Med Biol* 2017;1034:13–24. DOI: 10.1007/978-3-319-69535-8\_3.
18. Semet M., Paci M., Sañas-Magnan J. et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology* 2017;5(4):640–63. DOI: 10.1111/andr.12366.
19. Adelakun S.A., Omotoso O.D., Aniah J.A., Olawuyi T.S. *Senecio bifer* defeated tetracycline-induced testicular toxicity in adult male Sprague Dawley rats. *JBRA Assist Reprod* 2018;22(4):314–22. DOI: 10.5935/1518-0557.20180054.
20. Haidl G., Allam J.P., Schuppe H.-C. Chronic epididymitis: impact on semen parameters and therapeutic options. *Andrologia* 2008;40(2):92–6. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2007.00819.x.
21. Yáñez J.L., Marco-Aguado M.A., Mateos J.A., Santolaria P. Bacterial contamination of ram semen, antibiotic sensitivities, and effects on sperm quality during storage at 15 °C. *Anim Reprod Sci* 2010;122(1–2):142–9. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2010.08.006.
22. He Z., Qiu J., Li J. et al. Long-term effects of conversion from cyclosporine to rapamycin on testicular function and morphology in a rat transplantation model. *Transpl Proc* 2013;45(2):763–9. DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.03.067.
23. Boitrelle F., Robin G., Lefebvre C. et al. [Bacteriospermia in assisted reproductive techniques: effects of bacteria on spermatozoa and seminal plasma, diagnosis and treatment (In French)]. *Gynecol Obstet Fertil* 2012;40(4):226–34. DOI: 10.1016/j.gyobfe.2012.01.003.
24. Drobnis E.Z., Nangia A.K. Antimicrobials and male reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2017;1034:131–61. DOI: 10.1007/978-3-319-69535-8\_10.
25. Karaman M., Budak H., Çiftci M. Amoxicillin and gentamicin antibiotics treatment adversely influence the fertility and morphology through decreasing the *Dazl* gene expression level and increasing the oxidative stress. *Arch Physiol Biochem* 2019;125(5):447–55. DOI: 10.1080/13813455.2018.1482354.
26. Aly H.A.A., Hassan M.H. Potential testicular toxicity of gentamicin in adult rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2018;497(1):362–7. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.02.085.
27. Aly H. Testicular toxicity of gentamicin in adult rats: ameliorative effect of lycopene. *Hum Exp Toxicol* 2019;38(11):1302–13. DOI: 10.1177/0960327119864160.
28. Tahri A., Ksouda K., Kallel R. et al. A carbapenem antibiotic imipenem/cilastatin induces an oxidative stress-status and gonadotoxic effects in Wistar rats. *Biomed Pharmacother* 2017;95:308–16. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.08.039.
29. Cherif B., Triki H., Sahnoun S. et al. Imipenem toxicity in male reproductive organs as a result of inflammatory microenvironment and oxidative stress in germinal cells. *Toxicology* 2019;416:44–53. DOI: 10.1016/j.tox.2019.02.001.
30. Abd-Allah A.R., Aly H.A., Moustafa A.M. et al. Adverse testicular effects of some quinolone members in rats. *Pharmacol Res* 2000;41(2):211–9. DOI: 10.1006/phrs.1999.0580.
31. Khaki A. Assessment on the adverse effects of aminoglycosides and flouroquinolone on sperm parameters and male reproductive tissue: a systematic review. *Iran J Reprod Med* 2015;13(3):125–34.
32. Aral F., Karacal F., Baba F. The effect of enrofloxacin on sperm quality in male mice. *Res Vet Sci* 2008;84(1):95–99. DOI: 10.1016/j.rvsc.2007.04.007.
33. Elias A., Nelson B. Toxicological effect of ciprofloxacin on testicular function of male guinea pigs. *Asian J Exp Biol Sci* 2012;3(2):384–90.
34. El-Bahrawy K.A., El-Hassanein E.S., Kamel Y.M. Comparison of gentamycin and ciprofloxacin in dromedary camels' semen extender. *World J Agric Sci* 2010;6(4):419–24.
35. Ahmadi R., Ahmadifar M., Safarpour E. et al. The effects of levofloxacin on testis tissue and spermatogenesis in rat. *Cell J* 2016;18(1):112–6. DOI: 10.22074/cellj.2016.3994.



**Вклад авторов**

З.А. Кадыров: поиск, перевод и анализ научных источников, написание статьи;

М.М. Акрамов: участие в поиске научных источников;

Э.М. Алдыраков: поиск и перевод научных источников.

**Authors' contributions**

Z.A. Kadyrov: search, translation and analysis of scientific sources, article writing;

M.M. Akramov: participation in the search for scientific sources;

E.M. Aldyrakov: search and translation of scientific sources.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

З.А. Кадыров / Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** Authors declared about the absence of conflict of interest.

**Финансирование.** Работа проведена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was conducted without any sponsorship.

## Концентрация андрогенов и эстрогенов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Г.Е. Ройтберг<sup>1,2</sup>, К.Г. Мкртчян<sup>2</sup>, Н.Г. Кульченко<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117437 Москва, ул. Островитянова, 1;

<sup>2</sup>АО «Медицина»; Россия, 125047 Москва, 2-й Тверской-Ямской пер., 10;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Нина Геннадьевна Кульченко kle-kni@mail.ru

**Введение.** Этиология доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) полностью не изучена. Основную роль в индукции пролиферации ткани предстательной железы (ПЖ) отводят метаболизму тестостерона. В последнее время появились сообщения о том, что одним из факторов риска ДГПЖ выступает хроническое нарушение кровоснабжения ПЖ.

**Цель исследования** – определить уровень половых гормонов в сыворотке крови и ткани ПЖ лабораторных животных при создании модели хронической ишемии.

**Материалы и методы.** Исследование проведено на 20 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах. В основную группу вошли 10 крыс, у которых была смоделирована хроническая ишемия органов таза путем частичного лигирования нижней полой вены. Контрольную группу составили 10 крыс аналогичного возраста, у которых вмешательство не выполняли. Через 1,5 мес у крыс обеих групп в крови и ткани ПЖ определен уровень половых гормонов: тестостерона, дигидротестостерона и эстрадиола. У всех животных проведено морфологическое исследование ПЖ.

**Результаты.** Выявлено статистически значимое увеличение массы ПЖ у крыс основной группы на 16,4 % ( $p < 0,05$ ). У крыс с ДГПЖ и нарушением кровоснабжения ПЖ наблюдались изменения гормонального статуса – повышенный уровень тестостерона ( $p < 0,05$ ) и дигидротестостерона ( $p > 0,05$ ) в ткани предстательной железы.

**Заключение.** Длительно существующие ишемические нарушения кровоснабжения ПЖ могут быть триггером развития ДГПЖ вследствие увеличения концентрации тестостерона.

**Ключевые слова:** доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тестостерон, дигидротестостерон, эстрадиол, хроническая ишемия, экспериментальное исследование

**Для цитирования:** Ройтберг Г.Е., Мкртчян К.Г., Кульченко Н.Г. Концентрация андрогенов и эстрогенов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):47–53.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-47-53



### The concentration of androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia

G.E. Roitberg<sup>1,2</sup>, K.G. Mkrtchyan<sup>2</sup>, N.G. Kulchenko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117437, Russia;

<sup>2</sup>Meditsina JSC; 10 Tverskoy-Yamskoy Ln, Moscow 125047, Russia;

<sup>3</sup>RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

**Background.** The etiology of benign prostatic hyperplasia (BPH) has not been fully studied. The main role in the induction of prostate tissue proliferation is assigned to the metabolism of testosterone. Recently, it has been reported that one of the risk factors for BPH is a chronic violation of the blood supply to the prostate.

**The study objective** is to determine the level of reproductive hormones in blood serum and prostate tissue when creating a model of chronic ischemia.

**Materials and methods.** The model of chronic pelvic ischemia was created in 10 white non-linear mature rats by partial ligation of the inferior vena cava. The control group of the study consisted of 10 male rats of the same age. After 1.5 months, we performed a hormonal study in all rats ( $n = 20$ ) determining the concentration of testosterone, dihydrotestosterone and estradiol in the blood and prostate tissue. Also, in all animals ( $n = 20$ ), a morphological study of the prostate was performed.

**Results.** We've found a significant increase in prostate mass in the main group of rats by 16.4 % ( $p < 0.05$ ). Animals with BPH and impaired blood supply to the prostate had changes in their hormonal status: increased levels of testosterone ( $p < 0.05$ ) and dihydrotestosterone ( $p > 0.05$ ) in the prostate tissue.

**Conclusion.** Long-term ischemic disorders in the prostate may be a trigger factor for the development of BPH due to an increase in the concentration of testosterone.

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, testosterone, dihydrotestosterone, estradiol, chronic ischemia, experimental study

**For citation:** Roitberg G.E., Mkrtychyan K.G., Kulchenko N.G. The concentration of androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):47–53.

## Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) — одно из наиболее распространенных заболеваний у мужчин старше 50 лет [1–5]. Многолетние исследования показывают, что патогенез ДГПЖ остается до конца не ясным. Основную роль в индукции пролиферации ткани предстательной железы (ПЖ) отводят метаболизму тестостерона. По современным представлениям, усиление процесса трансформации тестостерона в его активный метаболический аналог — дигидротестостерон — вносит вклад в патогенез ДГПЖ [6–8].

В последнее время появились сообщения о том, что одним из факторов риска развития ДГПЖ выступает хроническое нарушение кровоснабжения ПЖ [9, 10]. Такое состояние может развиваться вследствие возрастных изменений сосудов малого таза, атеросклероза и т.д. [11]. Уже опубликованы результаты исследований, доказывающие ухудшение кровоснабжения мочевого пузыря и развитие его дисфункции при ДГПЖ [12]. Следовательно, вопрос о риске возникновения и роста гиперплазированных узлов ПЖ на фоне хронической ишемии является актуальным в современной урологии.

**Цель исследования** — определить уровень половых гормонов в сыворотке крови и ткани ПЖ лабораторных животных при создании модели хронической ишемии.

## Материалы и методы

Экспериментальное исследование проведено на 20 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах весом 200–250 г. Возраст всех крыс составил 6 мес. Все манипуляции в ходе исследования осуществляли в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [13].

Все животные были распределены по 2 равным группам. В основную группу включены 10 крыс, у которых была смоделирована хроническая ишемия органов таза путем нарушения венозного оттока от тазовых органов с помощью частичного лигирования нижней полой вены [12]. Контрольную группу составили 10 крыс, у которых вмешательство не выполняли.

Через 1,5 мес у крыс обеих групп в крови и ткани ПЖ определен уровень половых гормонов: андрогенов (тестостерона, дигидротестостерона) и эстрогенов (эстрадиола). Содержание гормонов в сыворотке крови измеряли методом иммунохемилюминесценции на аппарате Access 2 (Beckman Coulter, США). Для определения концентрации андрогенов в ткани ПЖ го-

товили гомогенный субстрат с соотношением ткань/физиологический раствор 1:10. Этот субстрат центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин. Затем концентрацию гормонов определяли иммуноферментным методом (DRG Instrument GmbH, ФРГ) на анализаторе Artemis K-101 HTRF Microplate Reader (Berthold Technologies GmbH & Co. KG, ФРГ).

По окончании эксперимента проводили морфологическое исследование ПЖ исследуемых животных ( $n = 20$ ): определение массы и световую микроскопию гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программы Statistica 7.0. Статистическую значимость различий между количественными показателями оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Мы выявили статистически значимое увеличение массы ПЖ через 1,5 мес после создания модели хронической ишемии ПЖ (рис. 1). У животных основной группы масса ПЖ была больше на 16,4 % ( $p < 0,05$ ).

При морфологическом исследовании микропрепаратов ПЖ мы зафиксировали признаки железисто-фиброзной гиперплазии ПЖ у крыс основной группы. У животных контрольной группы гистологических признаков ДГПЖ мы не наблюдали.

В крови животных обеих групп уровень общего тестостерона статистически значимо не различался ( $p > 0,05$ ). Уровень дигидротестостерона в сыворотке крови крыс с ишемическим поражением ПЖ был ниже на 18,1 %, а эстрадиола — на 20,8 % по сравнению с показателями контрольной группы, однако эти различия не были статистически значимыми ( $p > 0,05$ ) (см. таблицу). Мы считаем, что различия в уровне половых гормонов между основной и контрольной группами крыс не достигли уровня статистической значимости из-за того, что срок наблюдения за животными был недостаточно длительным.

Концентрация общего тестостерона в ткани ПЖ в основной и контрольной группах статистически значимо различалась и была выше у крыс с хроническими ишемическими поражениями ПЖ на 22 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Уровень дигидротестостерона в основной группе крыс был выше на 9,1 %, чем в контрольной (соответственно  $89 \pm 3$  и  $81 \pm 2$  пг/мл), однако различия были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). Между группами не обнаружены также статистически значимые различия

в уровне эстрадиола ( $p > 0,05$ ). Более того, концентрация эстрадиола в ткани ПЖ и в основной группе, и в контрольной не достигла порогового значения ( $< 10$  пг/г).

### Обсуждение

Известно, что метаболизм тестостерона связан с такими состояниями, как ожирение, возрастной гипогонадизм, гипертоническая болезнь, нарушение толерантности к глюкозе [14–16]. Все эти заболевания сопровождаются снижением перфузии органов и развитием гипоксии. Так как вышеперечисленные заболевания и ДГПЖ чаще встречаются у мужчин пожилого возраста, очевидна взаимосвязь между ними.

Экспериментальные исследования показали, что атеросклероз сосудов тазовых органов у кроликов приводит к ишемии нижних мочевыводящих путей и провоцирует окислительный стресс, что приводит к функциональным изменениям в ПЖ и в стенке мочевого пузыря [17]. У кроликов при хронической ишемии ПЖ развивается стромальный фиброз и кистозная атрофия концевых секреторных отделов [17]. Железистая гипертрофия ПЖ, индуцированная нарушением кровоснабжения (ишемией), может быть взаимосвязана со снижением выработки сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [18, 19].

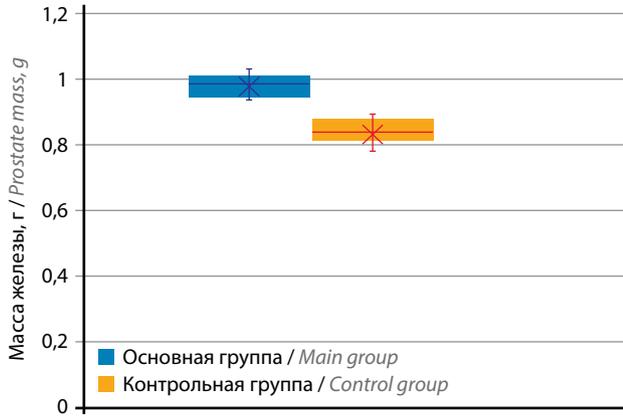
Наше исследование показывает, что сам факт длительной ишемии ПЖ провоцирует ее гиперплазию. Гипоксия стимулирует избыточное образование соединительной ткани, поэтому мы зафиксировали у крыс с моделью хронической ишемии выраженное разрастание стромы с формированием железисто-фиброзной ДГПЖ.

Предстательная железа является органом, реагирующим на андрогены [20]. Существует корреляция между уровнем продукции аденорецепторов и степенью прогрессирования ДГПЖ. Более того, повышенная чувствительность к тестостерону ткани ПЖ при ее узловой гиперплазии статистически значимо коррелирует с оценкой по IPSS (International Prostate Symptom Score, международная шкала оценки симптомов со стороны ПЖ) и объемом железы [21]. Таким образом, длительно существующая хроническая ишемия ПЖ может привести к изменениям в экспрессии рецепторов половых гормонов.

В нашем исследовании у крыс с ДГПЖ и нарушением кровоснабжения ПЖ были выявлены изменения в гормональном статусе: повышенный уровень тестостерона ( $p < 0,05$ ) и дигидротестостерона ( $p > 0,05$ ) в ткани ПЖ. Опираясь на известные сведения о том, что тестостерон и его метаболиты провоцируют гиперплазию ПЖ, можно утверждать, что длительно существующие ишемические нарушения в ПЖ могут быть триггером развития ДГПЖ.

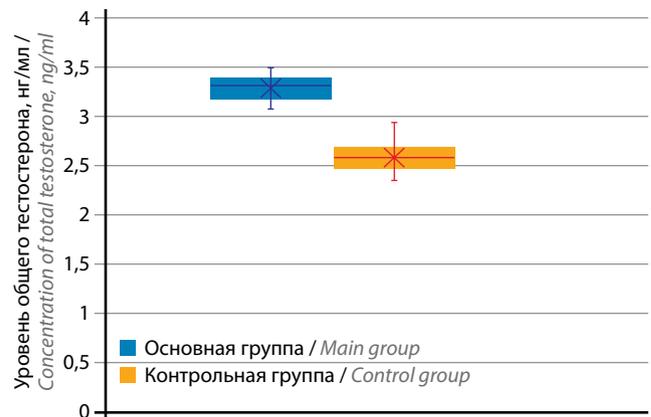
### Заключение

Хронические ишемические нарушения в ПЖ могут быть самостоятельным патогенетическим фактором развития ДГПЖ. Повреждение сосудов приводит к нарушению кровотока и гипоксии с повышением тканевой концентрации тестостерона, что потенцирует развитие ДГПЖ. При выявлении ослабленного кровотока в сосудах ПЖ целесообразно включать в комплекс медикаментозной терапии препараты, улучшающие микроциркуляцию.



**Рис. 1.** Масса предстательной железы в основной группе крыс (на фоне хронической ишемии предстательной железы) и контрольной группе ( $p < 0,05$ )

**Fig. 1.** Comparison of prostate mass in the main group of rats (against the background of chronic prostate ischemia) and control group ( $p < 0.05$ )



**Рис. 2.** Концентрация общего тестостерона в ткани предстательной железы в основной группе крыс (на фоне хронической ишемии предстательной железы) и контрольной группе ( $p < 0,05$ )

**Fig. 2.** Concentration of total testosterone in prostate tissue in the main group of rats (against the background of chronic prostate ischemia) and control group ( $p < 0.05$ )

**Уровень половых гормонов в крови обеих групп животных**

*The level of reproductive hormones in the blood of both animals' groups*

Гормон Hormone	Основная группа (n = 10) Main group (n = 10)	Контрольная группа (n = 10) Control group (n = 10)	p
Общий тестостерон, нг/мл Total testosterone, ng/ml	3,8 ± 0,3	3,9 ± 0,8	>0,05
Дигидротестостерон, пг/мл Dihydrotestosterone, pg/ml	440 ± 36	537 ± 48	>0,05
Эстрадиол, пг/мл Estradiol, pg/ml	23,6 ± 3,1	29,5 ± 4,7	>0,05

## Introduction

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is one of the most common diseases in men over 50 years old [1–5]. Longlasting studies show that the pathogenesis of BPH remains unclear. The main role in the induction of prostate tissue proliferation is assigned to the metabolism of testosterone. According to modern concepts, an increase in the transformation of testosterone into its active metabolic analog-dihydrotestosterone has a pathogenetic value in prostatic hyperplasia [6–8].

Recently, it has been reported that one of the risk factors for BPH is a chronic violation of the blood supply to the prostate [9, 10]. This condition can develop due to age-related changes in the pelvic vessels, atherosclerosis, etc. [11]. There are already studies in the literature that prove the deterioration of blood supply to the bladder and the development of its dysfunction in BPH [12]. Therefore, the study of the growth of hyperplastic prostate nodes against the background of chronic ischemia is an urgent issue of modern urology.

The study objective is to determine the level of reproductive hormones in blood serum and prostate tissue when creating a model of chronic ischemia.

## Materials and methods

The research was experimental. The study included 20 white non-linear sexually mature rats. All the rats were 6 months old and weighed 200–250 g. All manipulations with animals were performed in accordance with the guidelines for the maintenance and use of laboratory animals [13].

All animals were divided into 2 equal groups:

- main group ( $n = 10$ ),
- control (intact) group ( $n = 10$ ).

The first step in the main group of animals ( $n = 10$ ) was to create a model of chronic prostatic ischemia by disrupting venous outflow from the pelvic organs using dosed ligation of the inferior vena cava [12].

Then, 1.5 months after the ischemic effect on the prostate, we've performed a hormonal study in all rats ( $n = 20$ ) – determining the concentration of androgens (testosterone, dihydrotestosterone) and estrogens (estradiol) in the blood and prostate tissue. The level of hormones in the blood serum was determined by immunochemiluminescence on the access 2 device (Beckman Coulter, USA). To determine the concentration of androgens in the prostate tissue, we prepared a homogeneous substrate in the ratio of tissue/saline 1:10. This substrate was centrifuged at 3000 rpm for 5 min. The concentration of hormones was determined by an enzyme immunoassay (DRG Instrument GmbH, Germany) using an Artemis K-101 HTRF Microplate Reader (Berthold Technologies GmbH & Co. KG, Germany).

After the end of the experiment, a morphological study of the prostate gland of the studied animals ( $n = 20$ ) was performed: mass determination and light microscopy of histological sections stained with hematoxylin and eosin.

Statistical processing of the material was carried out using the program Statistica 7.0. The reliability of differences between quantitative indicators was assessed using the Mann–Whitney test. The differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

## Results

We found a significant increase in prostate mass 1.5 months after creating a model of chronic prostatic ischemia (fig. 1). In the main group of animals, the prostate mass was 16.4 % higher ( $p < 0.05$ ).

Also, during the morphological study of prostate micro-preparations, we detected signs of glandular-fibrotic prostatic hyperplasia in the main group of rats. We did not observe any histological signs of BPH in the control group of animals.

In the blood of animals of both groups, the level of total testosterone did not significantly differ ( $p > 0.05$ ). Indicators of dihydrotestosterone in the blood serum of rats with ischemic prostate lesions were lower by 18.1 %, and estradiol by 20.8 % compared to the control group, but these values were not reliable ( $p > 0.05$ ). Indicators of androgen concentration in the blood of both groups of rats (in normal and in simulations of chronic ischemic prostate disease) are presented in table. We believe that significant differences in sex hormone indicators between the main and intact groups of rats were not achieved due to the short time of observation of the animals.

The indicator of total testosterone concentration in prostate tissue had significant differences between the two groups of animals, and was higher in rats with chronic ischemic prostate lesions by 22 % ( $p < 0.05$ ) (fig. 2).

The level of dihydrotestosterone was also higher by 9.1 % in the main group of animals ( $89 \pm 3$  vs  $81 \pm 2$ ), but these indicators didn't differ significantly ( $p > 0.05$ ). The concentration of estradiol in prostate tissue had no significant differences between the groups of experimental animals ( $p > 0.05$ ). Moreover, the concentration of estradiol in the prostate tissue in both the main group and the control group didn't reach the threshold value ( $< 10$  pg/g).

## Discussion

As we know the metabolism of testosterone is associated with such conditions as obesity, age-related hypogonadism, hypertension, impaired glucose tolerance [14–16]. All these diseases are accompanied by a decrease in organ perfusion and the development of hypoxia. Since the diseases listed above and BPH are more common in older men, the relationship between them is obvious.

Experimental studies have shown that pelvic vascular atherosclerosis in rabbits leads to lower urinary tract ischemia and induces oxidative stress, which leads to functional changes in the prostate and in the bladder wall [17]. Rabbits with chronic prostatic ischemia develop stromal fibrosis and cystic atrophy of the terminal secretory divisions

[17]. Glandular prostatic hypertrophy induced by blood supply disorders (ischemia) may be associated with decreased production of vascular endothelial growth factor (VEGF) [18, 19].

Our study shows that the main fact of long-term prostate ischemia provokes its prostatic hyperplasia. Hypoxia stimulates excessive formation of connective tissue. For this reason, we recorded a marked growth of the stroma with the formation of glandular-fibrous BPH in rats with the formed model of chronic ischemia.

The prostate is an organ that reacts to androgens [20]. There is a correlation between the expression of adrenoreceptors and the progression of BPH. Moreover, increased sensitivity to testosterone in prostate tissue with nodular hyperplasia significantly correlates with the level of IPSS and the volume of the gland [21]. Thus, long-term chronic prostatic ischemia can lead to changes in the expression of sex hormone receptors.

In our study, rats with BPH and impaired blood supply to the prostate had changes in their hormonal status: increased levels of testosterone ( $p < 0.05$ ) and dihydrotestosterone ( $p > 0.05$ ) in the prostate tissue. Based on the known information that testosterone and its metabolites provoke prostatic hyperplasia, which can be claimed that long-term ischemic disorders in the prostate can be a trigger factor for the development of BPH.

### Conclusion

Chronic ischemic disorders in the prostate can be described as an independent pathogenetic factor in the development of BPH. Vascular damage leads to impaired blood flow and hypoxia, with increased tissue concentration of testosterone, which potentiates the development of BPH. When detecting reduced blood flow in the prostate vessels, it is sensible to include drugs that improve microcirculation in the complex of drug therapy.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Emberton M., Cornel E.B., Bassi P.F. et al. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract* 2008;62(7):1076–86. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01785.x.
2. Foo K.T. What is a disease? What is the disease clinical benign prostatic hyperplasia (BPH)? *World J Urol* 2019;37(7):1293–6. DOI: 10.1007/s00345-019-02691-0.
3. Филимонов В.Б., Васин Р.В., Костин А.А., Панченко В.Н. Влияние метаболического синдрома на развитие и клинические проявления доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Исследования и практика в медицине* 2018;5(4):46–57. [Filimonov V.B., Vasin R.V., Kostin A.A., Panchenko V.N. The influence of metabolic syndrome on the development and clinical manifestations of benign prostatic hyperplasia. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2018;5(4):46–57. (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-5.
4. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г. Взаимосвязь ультразвуковых и морфологических изменений ткани предстательной железы у пациентов с доброкачественной гиперплазией на фоне консервативной терапии. *Андрология и генитальная хирургия* 2012;13(3):47–51. [Kaprin A.D., Kostin A.A., Kulchenko N.G. A relationship between ultrasound and morphological changes of prostate tissue in patients with benign hyperplasia during medical therapy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2012;13(3):47–51. (In Russ.)].
5. Акобова Р., Рыжакин С.М. Консервативная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вестник «Биомедицина и социология»* 2019;4(2):21–4. [Akobova R., Ryzhakin S.M. Drug therapy of benign prostatic hyperplasia. *Vestnik "Biomeditsina i sotsiologiya" = Bulletin "Biomedicine and Sociology"* 2019;4(2):21–4. (In Russ.)]. DOI: 10.26787/nydha-2618-8783-2019-4-2-21-24.
6. Kabir A., Cyrus A. The authors reply: Impact of metabolic syndrome on response to medical treatment of benign prostatic hyperplasia. *Korean J Urol* 2015;56(12):847–8. DOI: 10.4111/kju.2015.56.12.847.
7. Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Меринов Д.С. и др. Изменение уровня тестостерона при эндоскопических операциях на предстательной железе. *Исследования и практика в медицине* 2018;5(2):48–55. [Efremov E.A., Shekhovtsov S.Y., Merinov D.S. et al. Change in testosterone levels in endoscopic operations on the prostate gland. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2018;5(2):48–55. (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-5.
8. Кульченко Н.Г., Яценко Е.В. Фитотерапия при воспалительных заболеваниях предстательной железы. *Исследования и практика в медицине* 2019;6(3):87–97. [Kulchenko N.G., Yatsenko E.V. Phytotherapy for inflammatory diseases of the prostate. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2019;6(3):87–97. (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-3-8.
9. Асташов В.В., Бородин Ю.И., Юров М.А. и др. Крово- и лимфообращение в простате при дисциркуляторных нарушениях. *Прикладная токсикология* 2012;3(7):27–35. [Astashov V.V., Borodin Yu.I., Yurov M.A. et al. Blood and lymph circulation in the prostate in dyscirculatory disorders. *Prikladnaya toksikologiya = Applied Toxicology* 2012;3(7):27–35. (In Russ.)].
10. Sun F., Crisóstomo V., Báez-Díaz C., Sánchez F.M. Prostatic artery embolization (PAE) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): Part 2, insights into the technical rationale. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39(2):161–9. DOI: 10.1007/s00270-015-1233-x.
11. Ройтберг Г.Е., Дорош Ж.В. Применение врачом общей практики интегрального подхода к оценке риска прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов у пациентов с инсулинорезистентностью. *Справочник врача общей практики* 2018;(5):14–9. [Roytberg G., Dorosh Zh. Application of a holistic approach to assessing the risk of progression of atherosclerotic vascular disease in patients with insulin resistance by a general practitioner. *Spravochnik vracha obshchey praktiki = Journal of Family Medicine* 2018;(5):14–9. (In Russ.)].
12. Kirpatovskii V.I., Mudraya I.S., Mkrtchyan K.G. et al. Ischemia in pelvic

- organs as an independent pathogenic factor in the development of benign prostatic hyperplasia and urinary bladder dysfunction. *Bull Exp Biol Med* 2015;158(6):718–22.  
DOI: 10.1007/s10517-015-2845-5.
13. Hawkins P., Morton D.B., Burman O. et al. A guide to defining and implementing protocols for the welfare assessment of laboratory animals: eleventh report of the BVAAWF/FRAME/RSPCA/UFPAW Joint Working Group on Refinement. *Lab Anim* 2011;45(1):1–13.  
DOI: 10.1258/la.2010.010031.
14. Чумаков П.И., Марченко Л.А., Кравченко И.В. Эпидемиологическое исследование распространенности возрастного гипогонадизма у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы на территории Ставропольского края. *Трудный пациент* 2019;17(5):36–8. [Chumakov P.I., Marchenko L.A., Kravchenko I.V. Epidemiological study of the prevalence of the late-onset hypogonadism in patients with benign prostatic hyperplasia in the Stavropol Region. *Trudny patient = Difficult Patient* 2019;17(5):36–8. (In Russ.)].
15. Wu S., He H., Wang Y. et al. Association between benign prostate hyperplasia and metabolic syndrome in men under 60 years old: a meta-analysis. *J Int Med Res* 2019;47(11):5389–99.  
DOI: 10.1177/0300060519876823.
16. Patel N.D., Parsons J.K. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol* 2014;30(2):170–6.  
DOI: 10.4103/0970-1591.126900.
17. Azadzo K.M., Babayan R.K., Kozlowski R., Siroky M.B. Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol* 2003;170(2):659–63.  
DOI: 10.1097/01.ju.0000064923.29954.7e.
18. Grivas N., Goussia A., Stefanou D., Giannakis D. Microvascular density and immunohistochemical expression of VEGF, VEGFR-1 and VEGFR-2 in benign prostatic hyperplasia, high-grade prostate intraepithelial neoplasia and prostate cancer. *Cent European J Urol* 2016;69(1):63–71.  
DOI: 10.5173/ceju.2016.726.
19. Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрыбин О.Н. и др. Иммуногистохимический анализ как метод повышения выявляемости рака предстательной железы при первичной биопсии. Исследования и практика в медицине 2019;6(1):41–9. [Popov S.V., Guseynov R.G., Skryabin O.N. et al. Immunohistochemical analysis as a method for increasing the detection of prostate cancer in primary biopsy. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2019;6(1):41–9. (In Russ.)].  
DOI: 10.17709/2409-2231-2019-6-1-4.
20. Aaron L., Franco O.E., Hayward S.W. Review of prostate anatomy and embryology and the etiology of benign prostatic hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2016;43(3):279–88.  
DOI: 10.1016/j.ucl.2016.04.012.
21. Madersbacher S., Sampson N., Culig Z. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia and benign prostatic enlargement: a mini-review. *Gerontology* 2019;65(5):458–64.  
DOI: 10.1159/000496289.

#### Вклад авторов

Г.Е. Ройтберг: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование;  
К.Г. Мкртчян: написание текста статьи;  
Н.Г. Кульченко: обработка данных, подготовка иллюстраций.

#### Authors' contributions

G.E. Roitberg: research concept and design, scientific editing;  
K.G. Mkrtchyan: article writing;  
N.G. Kulchenko: material processing, and working on illustrations.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Г. Кульченко / N.G. Kulchenko: <https://orcid.org/0000-0002-4468-3670>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

#### Compliance with principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of RUDN University.

The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

## Содержание эритропоэтина в семенной жидкости в норме и при олигоастенозооспермии

Д.Ю. Соснин<sup>1</sup>, К.Р. Галькович<sup>2</sup>, А.В. Кривцов<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера»;  
Россия, 614990 Пермь, ул. Петропавловская, 26;

<sup>2</sup>АНО ДПО «Пермский институт повышения квалификации работников здравоохранения»;  
Россия, 614066 Пермь, ул. Стахановская, 54;

<sup>3</sup>ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»;  
Россия, 614045 Пермь, ул. Монастырская, 82

Контакты: Дмитрий Юрьевич Соснин sosnin\_dm@mail.ru

**Введение.** Согласно результатам немногочисленных исследований белок эритропоэтин принимает участие в регуляции сперматогенеза, воздействуя на синтез гормонов, в частности стероидных. В настоящий момент физиологическое и патогенетическое воздействие эритропоэтина на эякулят человека досконально не изучено. В связи с этим изучение уровня этого белка в эякуляте при заболеваниях органов мужской репродуктивной системы, а также при их отсутствии представляется актуальным.

**Цель исследования** – определение концентрации эритропоэтина в эякуляте здоровых мужчин и пациентов с олигоастенозооспермией.

**Материалы и методы.** Исследованы образцы эякулята 52 мужчин репродуктивного возраста с помощью анализатора спермы SQA-V (MES, Израиль). По результатам исследования сформированы 2 группы: в основную вошли 18 мужчин со сниженной фертильностью, в контрольную группу – 34 мужчины с нормальными показателями спермограммы. Концентрацию эритропоэтина в семенной жидкости определяли путем твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ» (А-8776) («Вектор-Бест», Россия).

**Результаты.** Эритропоэтин был обнаружен во всех образцах эякулята, значения варьировали в диапазоне от 9,37 до 193,95 мМЕ/мл и различались в 20,7 раза ( $p = 0,3$ ). Медиана его концентрации у пациентов основной группы составила 64,49 мМЕ/мл (41,96; 118,16 мМЕ/мл), что в 1,36 раза выше, чем в группе сравнения (47,16 мМЕ/мл (18,15; 90,94 мМЕ/мл)). Между концентрацией эритропоэтина и параметрами спермограммы не обнаружено статистически значимых корреляций ( $r < |0,3|$ ).

**Заключение.** При олигоастенозооспермии отмечается тенденция к увеличению содержания эритропоэтина в семенной жидкости, что требует дальнейших исследований с более детальной стратификацией обследованных в зависимости от причин, вызвавших снижение числа сперматозоидов.

**Ключевые слова:** эритропоэтин, эякулят, семенная жидкость, олигоастенозооспермия, мужское бесплодие

**Для цитирования:** Соснин Д.Ю., Галькович К.Р., Кривцов А.В. Содержание эритропоэтина в семенной жидкости в норме и при олигоастенозооспермии. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):54–9.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-54-59



### Erythropoietin level in normal and abnormal human seminal fluid

D. Yu. Sosnin<sup>1</sup>, K. R. Galkovich<sup>2</sup>, A. V. Krivtsov<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University; 26 Petropavlovskaya St., Perm 614990, Russia;

<sup>2</sup>Perm Institute of Medical Workers Advanced Training; 2 Dekabristov St., Perm 614022, Russia;

<sup>3</sup>Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya St., Perm 614045, Russia

**Background.** There are not enough publications devoted to the study of erythropoietin in human sperm. According to the results of these studies, the erythropoietin takes part in the regulation of spermatogenesis, affecting the synthesis of hormones, in particular steroid ones. Currently, the physiological and pathogenetic effects of erythropoietin on human ejaculate have not been thoroughly studied. In this regard, the study of this protein in the ejaculate in patients with diseases of the male reproductive system, as well as in their absence, is relevant.

**The study objective** is to determine the concentration of erythropoietin in ejaculate samples of healthy and men with oligoastenozoospermia.

**Materials and methods.** Samples of ejaculate of 52 men of reproductive age were examined. The ejaculate was examined using the SQA-V sperm analyzer (MES, Israel). According to the results of the study, two groups were identified: the main group ( $n = 18$ ) with reduced fertility and the control group ( $n = 34$ ) with normal spermogram indicators. In seminal plasma samples, the concentration of erythropoietin was determined by solid-phase enzyme immunoassay using the test system “Erythropoietin-IFA-BEST” (A-8776) (Vector-best LLC, Russia).

**Results.** Erythropoietin was detected in all ejaculate samples, the results ranged from 9.37 to 193.95 mME/ml and varied 20.7 times ( $p = 0.3$ ). The median concentration in the main group was 64.49 mME/ml (41.96; 118.16 mME/ml) and 1.36 times higher than the results of the comparison

group, which were 47.16 mME/ml (18.15; 90.94 mME/ml). No statistically significant regularities were found between the concentration of erythropoietin and the indicators of ejaculate fertility ( $r < |0,3|$ ).

**Conclusion.** In oligoasthenozoospermia, there is a tendency to increase the content of erythropoietin in the seminal plasma, which requires further research, taking into account a more detailed stratification of the groups examined for reasons that caused a decrease in the number of spermatozoa.

**Key words:** erythropoietin, ejaculate, seminal fluid, oligoasthenozoospermia, male infertility

**For citation:** Sosnin D. Yu., Galkovich K. R., Krivtsov A. V. Erythropoietin level in normal and abnormal human seminal fluid. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):54–9. (In Russ.).

## Введение

Мужской фактор выявляют в 40 % случаев бесплодия в паре. Мужское бесплодие становится причиной психологического дискомфорта супругов, ведет к увеличению числа разводов и ухудшению демографических показателей [1, 2]. Однако развитие вспомогательных репродуктивных технологий позволяет стать отцом даже мужчине с нарушением сперматогенеза [3].

При лечении бесплодия важную роль играет выявление органических нарушений в репродуктивных органах мужчины. Сбор анамнеза, физикальное обследование, использование визуализирующих методов (ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии и др.) позволяет диагностировать ряд заболеваний, влияющих на фертильность мужского населения [4, 5]. Однако главное место в диагностике принадлежит исследованию эякулята [6]. Описана взаимосвязь состава эякулята с характеристиками клеточного состава [7], но наиболее многочисленны работы, посвященные изучению взаимосвязи белков эякулята с количеством сперматозоидов, в том числе подвижных и морфологически нормальных форм [8–10]. В этом аспекте актуален поиск компонентов семенной жидкости, которые могут рассматриваться как диагностически значимые маркеры нарушений сперматогенеза и заболеваний мужских половых органов. Среди возможных маркеров представляют интерес белки, содержание которых традиционно определяют в сыворотке крови, для чего созданы надежные тест-системы. Одним из таких белков, содержание которых в сыворотке крови анализируют в клинико-диагностических лабораториях, является эритропоэтин, основная физиологическая роль которого заключается в стимуляции образования клеток эритроцитарного ростка [11, 12]. Однако эритропоэтин обнаружен не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях, например в слезе, ликворе, слюне, моче [13–16]. При изучении содержания эритропоэтина в указанных средах выявлены другие его физиологические функции, подробно описано их клинико-диагностическое значение [17, 18]. Но в научной литературе имеются лишь единичные сообщения о содержании

эритропоэтина в сперме [19]. Это определяет актуальность дальнейших подобных исследований, в том числе с целью выявления его взаимосвязи с количественными параметрами эякулята и оценки возможности его использования в ранней диагностике мужского бесплодия.

**Цель исследования** — изучение концентрации эритропоэтина в образцах эякулята здоровых мужчин и пациентов с олигоастенозооспермией.

## Материалы и методы

В исследование включены 52 мужчины репродуктивного возраста ( $34,4 \pm 3,9$  года), проходивших обследование с целью уточнения причины бесплодного брака. У всех обследованных отсутствовали изменения в общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи.

При организации исследования соблюдены этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной организации здравоохранения.

Образцы эякулята были собраны после 2–4 дней полового воздержания и оценивались в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения [20]. Определяли объем эякулята, а также концентрацию и общее количество сперматозоидов, оценивали их подвижность. Для исследования использовали анализатор спермы SQA-V (MES, Израиль).

Семенную жидкость отделяли путем центрифугирования при 2000 g (3000 об/мин) в течение 15–20 мин на аппарате CM-6M (ELMI, Латвия). Аликвоты супернатанта биологического материала переносили в пробирки типа Эппендорф и хранили до исследования при температуре  $-40^{\circ}\text{C}$ .

Концентрацию эритропоэтина определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Эритропоэтин-ИФА-БЕСТ» (А-8776) («Вектор-Бест», Россия). Оптическую плотность проб оценивали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

В зависимости от результатов лабораторного анализа спермы сформированы 2 группы: в основную вошли 18 мужчин со сниженной фертильностью, проявляющейся в уменьшении концентрации сперматозоидов

Характеристика образцов эякулята обследованных  
Sperm characteristics of the examined patients

Параметр Parameter		Основная группа (n = 18) Main group (n = 18)	Контрольная группа (n = 34) Control group (n = 34)	p*
Объем эякулята, мл Volume of ejaculate, ml	M ± SD	3,2 ± 1,7	3,3 ± 0,7	0,007947
	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	2,5 (2,3; 2,7)	3,3 (2,7; 3,7)	
	min–max	2,0–7,8	2,2–5,1	
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm count, million/ml	M ± SD	10,72 ± 5,00	87,29 ± 37,12	<0,000001
	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	8,7 (8,2; 13,5)	82,6 (57,9; 110,6)	
	min–max	5,8–14,7	33,1–174,4	
Количество сперматозоидов, млн Sperm count, million	M ± SD	31,78 ± 17,79	294,64 ± 148,73	<0,000001
	Me (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	24,3 (17,8; 42,4)	293,2 (138,9; 279,7)	
	min–max	16,38–76,32	78,10–679,32	

\*Различия между основной и контрольной группами по U-критерию Манна–Уитни.

\*Differences between the main and control groups according to the Mann–Whitney U test.

и/или их общего количества; в контрольную группу включены 34 мужчины с нормальной концентрацией и общим количеством сперматозоидов (см. таблицу). Группы были сопоставимы по возрасту.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica v. 7 (StatSoft Inc., США). Для каждого массива данных рассчитывали параметры описательной статистики: среднюю арифметическую (M), стандартное отклонение (SD), медиану (Me) и интерквартильный диапазон (Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>), а также минимальное и максимальное значения. Массивы данных оценивали на наличие и степень выраженности выбросов. Результаты анализировали с использованием критерия Шапиро–Уилка. Эти данные позволили отвергнуть нулевую гипотезу о нормальном характере их распределения и послужили основанием для отказа от использования параметрических критериев при выполнении дальнейшего статистического анализа. Для сравнения 2 независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни. Количественная оценка линейной связи между 2 случайными величинами выполнена с использованием коэффициента ранговой корреляции (r) Спирмена. За максимально приемлемую вероятность ошибки первого рода (p) принимали величину, равную 0,05 или меньше.

### Результаты

Эритропоэтин был обнаружен во всех образцах эякулята, его средняя концентрация составила 67,71 ± 50,29 мМЕ/мл, медиана концентрации 54,48 (25,83–109,22) мМЕ/мл (рис. 1). Значения варьировали в диапазоне от 9,37 до 193,95 мМЕ/мл и отличались в 20,7 раза.

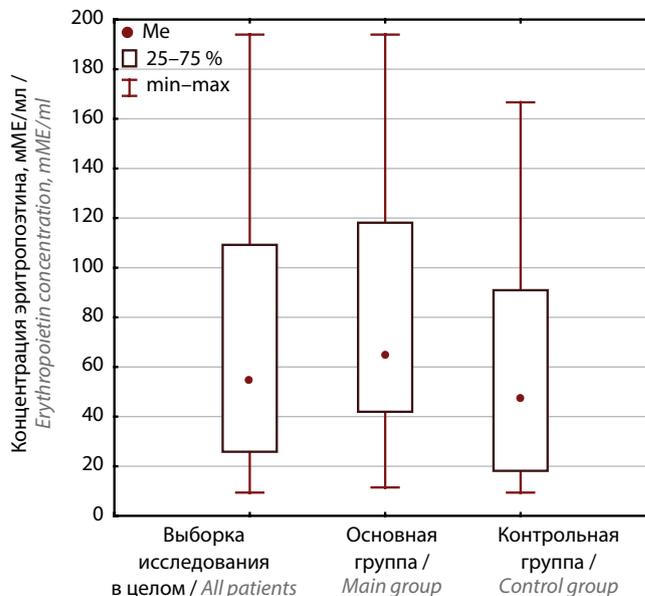


Рис. 1. Концентрация эритропоэтина в семенной жидкости обследованных пациентов

Fig. 1. Concentration of erythropoietin in the seminal fluid of the examined patients

Медиана концентрации эритропоэтина у пациентов основной группы в 1,36 раза превышала медиану в контрольной группе (соответственно 78,52 ± 54,99 и 61,99 ± 47,47 мМЕ/мл), однако различия были статистически незначимыми (p > 0,05).

Не выявлено также статистически значимых корреляционных взаимосвязей между концентрацией эритропоэтина и параметрами эякулята. Обнаружена слабая обратная корреляция между уровнем эритропоэтина

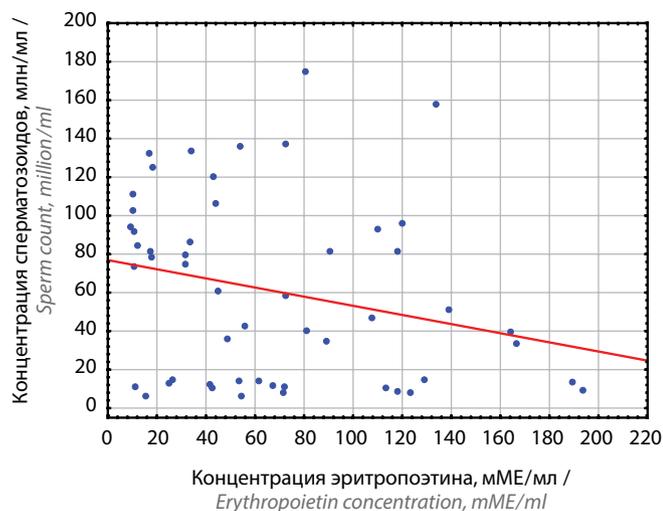


Рис. 2. Зависимость концентрации сперматозоидов от концентрации эритропоэтина в семенной жидкости

Fig. 2. Dependence of sperm concentration and erythropoietin concentration in seminal fluid

и концентрацией сперматозоидов ( $r = -0,248885$ ; в основной группе  $r = -0,048529$ ; в контрольной группе  $r = -0,300275$ ), а также слабая обратная корреляция между уровнем эритропоэтина и количеством сперматозоидов в эякуляте ( $r = -0,230646$ ; в основной группе  $r = -0,002065$ ; в контрольной группе  $r = -0,146994$ ).

Зависимость концентрации сперматозоидов от концентрации эритропоэтина в семенной жидкости описывается следующей линейной регрессией (рис. 2):  $K = 76,8788 - 0,2375x$ , где  $K$  – концентрация сперматозоидов, млн/мл;  $x$  – концентрация эритропоэтина в семенной жидкости, мМЕ/мл.

### Обсуждение

В нашем исследовании не выявлено четких закономерностей, указывающих на диагностическую значимость определения уровня эритропоэтина в эякуляте.

В научной литературе мы обнаружили единственную публикацию, посвященную содержанию эритропоэтина в человеческой семенной жидкости [19]. Авторы, используя твердофазный иммуноферментный анализ, обнаружили эритропоэтин во всех образцах исследованного эякулята. Его уровень колебался от 1,5 до 45,0 мМЕ/мл, различаясь, таким образом, почти в 30 раз [19]. По данным К. Темпа и соавт., концентрация эритропоэтина в эякуляте бесплодных мужчин с олигоастенозооспермией составила  $10,0 \pm 1,1$  мМЕ/мл, у бесплодных мужчин без астенозооспермии –  $11,2 \pm 1,7$  мМЕ/мл. Эти значения превышали концентрацию эритропоэтина в семенной жидкости фертильных доноров ( $8,5 \pm 2,4$  мМЕ/мл). Однако следует подчеркнуть, что авторы не обнаружили статистически значимых различий между группами в концентрации эритропоэтина [19].

Таким образом, полученные нами результаты соответствуют данным научной литературы. Однако, по нашему мнению, определение уровня эритропоэтина в эякуляте может иметь определенную научную ценность.

Интерес представляют полученные нами данные в свете современных представлений о продукции эритропоэтина в мужских половых органах. Известно, что в основном эритропоэтин синтезируется в почках и печени [21, 22]. Однако установлено, что клетки других органов, в том числе репродуктивной системы, также могут продуцировать эритропоэтин [23]. Так, в культуре клеток придатка яичка взрослых мышей продемонстрирована высокая скорость синтеза мРНК эритропоэтина, составившая 40 % от аналогичного показателя в почке [24]. Авторы указывают, что скорость синтеза мРНК эритропоэтина резко (в 120 раз) возрастает к моменту завершения полового развития. Использование гибридизации *in situ* позволило доказать факт синтеза эритропоэтина в интерстициальном пространстве ткани придатка яичка [24].

В последние годы опубликованы результаты исследований, свидетельствующие о наличии на сперматозоидах специфических рецепторов, связывающих эритропоэтин [25]. По мнению исследователей, эритропоэтин, взаимодействуя с рецепторами на сперматозоидах, может участвовать в регуляции их функции. В частности, в исследованиях *in vitro* продемонстрировано повышение подвижности сперматозоидов после инкубации в присутствии рекомбинантного эритропоэтина в конечной концентрации 1 мМЕ/мл и выше [26].

Еще один механизм участия эритропоэтина в регуляции сперматогенеза и процессах репродукции – его влияние на синтез гормонов, в частности стероидных [27, 28]. Продemonстрировано стимулирующее действие человеческого эритропоэтина на клетки Лейдига крыс [27].

В исследованиях С. Foresta и соавт. представлены результаты исследования образцов крови взрослых мужчин во время контрастного исследования варикоцеле [28, 29]. Введение рекомбинантного человеческого эритропоэтина не оказывало никакого влияния на уровень лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и тестостерона в плазме крови в периферических или семенных венах. Однако его введение увеличивало (приблизительно на 400 % по сравнению с контролем,  $p < 0,05$ ) уровень тестостерона в семенной жидкости. Данные исследования указывают на возможное прямое усиление синтеза тестостерона в клетках Лейдига в яичках под действием эритропоэтина [27].

### Заключение

Вероятно, некоторое увеличение концентрации эритропоэтина в семенной жидкости пациентов

со сниженной фертильностью может быть обусловлено усилением продукции данного белка в ответ на нарушение кровоснабжения яичек и формирование локальной гипоксии. Причиной локальной гипоксии могут быть воспалительные процессы, нарушения формирования яичек (крипторхизм), нарушение оттока крови (варикоцеле) и др. Однако концентрация эритропоэтина в эякуляте не может выступать в роли надежного лабораторного маркера нарушений спер-

матогенеза, так как не выявлено статистически значимых различий этого показателя у пациентов с олигоастенозооспермией и здоровых мужчин.

В настоящий момент до конца не изучены физиологическая роль эритропоэтина в эякуляте, его участие в патологических процессах в органах мужского уrogenитального тракта. Требуется дальнейшее исследование концентрации эритропоэтина в норме и при заболеваниях органов мужской репродуктивной системы.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Deshpande P.S., Gupta A.S. Causes and prevalence of factors causing infertility in a public health facility. *J Hum Reprod Sci* 2019;12(4):287–93. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS\_140\_18.
2. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(4):4–13. [Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A. et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;(4):4–13. (In Russ.)].
3. Сулима А.Н., Литвинов В.В., Клименко П.М. и др. Особенности мужской infertility как единственного фактора бесплодия супружеской пары в клинике ВРТ. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(4):68–73. [Sulima A.N., Litvinov V.V., Klimentenko P.M. et al. Features of male infertility as the only factor in infertility of a married couple in the ART clinic. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2019;(4):68–73. (In Russ.)].
4. Качура Д.В., Волчек В.А., Кучумова Н.Ю., Галькович К.Р. Случай ультразвуковой диагностики абдоминального крипторхизма. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2007;(4):175–6. [Kachura D.V., Volchek V.A., Kuchumova N.Yu., Galkovich K.R. Case of ultrasound diagnosis of abdominal cryptorchidism. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika = Ultrasound & Functional Diagnostics* 2007;(4):175–6. (In Russ.)].
5. Nassiri N., English M., Lashkari N. et al. Reproductive urologist and gynecologist involvement in postvasectomy sperm retrieval procedures at American fertility clinics. *Urology* 2019;133:116–20. DOI: 10.1016/j.urol.2019.08.019.
6. Kobori Y. Home testing for male factor infertility: a review of current options. *Fertil Steril* 2019; 111(5):864–70. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.032.
7. Проскурнина Е.В., Мельников Н.А., Долгих О.В. и др. Антиоксидантный потенциал семенной жидкости при нормозооспермии патозооспермии. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):14–9. [Proskurnina E.V., Melnikov N.A., Dolgikh O.A. et al. Antioxidant potential of seminal plasma in normozoospermia and asthenozoospermia. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(2):14–9. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-14-19.
8. Druart X., de Graaf S. Seminal plasma proteomes and sperm fertility. *Anim Reprod Sci* 2018;194:33–40. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2018.04.061.
9. Соснин Д.Ю., Галькович К.Р. Вазкуло-эндотелиальный фактор роста и фертильность эякулята. Результаты предварительного исследования. Лабораторная служба 2020;9(1):84–9. [Sosnin D.Yu., Galkovich K.R. Vascular endothelial growth factor and ejaculate fertility. *Laboratornaya sluzhba = Laboratory Service* 2020;9(1):84–9. (In Russ.)].
10. Соснин Д.Ю., Зубарева Н.А., Ненасева О.Ю. и др. Концентрация прокальцитонина в эякуляте и сыворотке крови здоровых мужчин и мужчин с олигоастенозооспермией. Урология 2017;(1):61–5. [Sosnin D.Yu., Zubareva N.A., Nenasheva O.Yu. et al. Ejaculate and serum procalcitonin levels in healthy men and men with oligoasthenozoospermia. *Urologiya = Urology* 2017;(1):61–5. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urol.2017.1.61-65.
11. Perreault A.A., Venters B.J. Integrative view on how erythropoietin signaling controls transcription patterns in erythroid cells. *Curr Opin Hematol* 2018;25(3):189–95. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000415.
12. Van Vuren A.J., Eisenga M.F., van Straaten S. et al. Interplay of erythropoietin, fibroblast growth factor 23 and erythroferrone in patients with hereditary hemolytic anemia. *Blood Adv* 2020;4(8):1678–82. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001595.
13. Selbes Y.S., Caglayan M.G., Eryilmaz M. et al. Surface-enhanced Raman probe for rapid nanoextraction and detection of erythropoietin in urine. *Anal Bioanal Chem* 2016;408(29):8447–56. DOI: 10.1007/s00216-016-9966-1.
14. Widl K., Brettschneider J., Schattauer D. et al. Erythropoietin in cerebrospinal fluid: age-related reference values and relevance in neurological disease. *Neurochem Res* 2007;32(7):1163–8. DOI: 10.1007/s11064-007-9286-0.
15. Hung G.Y., Jeng M.J., Lin C.Y. et al. The relationship between serum and saliva erythropoietin concentrations in adults, full-term and premature infants. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi* 1998;39(6):380–5.
16. Захаров Ю.М., Багаудинов Д.Е., Рыкун В.С. Содержание эритропоэтина в слезной жидкости человека при использовании контактных линз и миопической рефракции. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 2012;98(5):665–75. [Zakharov Yu.M., Bagautdinov D.E., Rykun V.S. Erythropoietin level in tear and blood plasma of people with myopia including those who wear soft contact lens. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology* 2012;98(5):665–75. (In Russ.)].
17. Wang Z., Khor S., Cai D. Regulation of muscle and metabolic physiology by hypothalamic erythropoietin independently of its peripheral action. *Mol Metab* 2020;32:56–68. DOI: 10.1016/j.molmet.2019.12.001.
18. Соснин Д.Ю., Ховаева Я.Б., Подьянова А.И. и др. Эритропоэтин как показатель тяжести хронической обструктивной болезни легких. Клиническая лабораторная диагностика 2018;63(11):691–5. [Sosnin D.Yu., Khovaeva Ya.B., Podyanova A.I. et al. Erythropoietin as laboratory index of the

- degree of respiratory insufficiency in chronic obstructive pulmonary diseases. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics* 2018;63(11):691–5. (In Russ.).
19. Temma K., Shimoya K., Hashimoto K. et al. Detection of erythropoietin in human seminal plasma. *Fertil Steril* 2004;81 Suppl 1:798–801. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2003.07.039.
20. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edn. WHO, 2010.
21. Варламова О.Н., Червяковская О.Д. Эритропоэтин и его биологическая роль. *Медицина: теория и практика* 2019;4(3):61–9. [Varlamova O.N., Chervyakovskaya O.D. Erythropoietin and its biological role. *Meditina: teoriya i praktika = Medicine: Theory and Practice* 2019;4(3):61–9. (In Russ.)].
22. Захаров Ю.М. Внепочечная продукция эритропоэтина и ее регуляция. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2015;101(11):1217–34. [Zakharov Yu.M. Regulation of extrarenal erythropoietin production. *Rossiysky fiziologicheskuyu zhurnal im. I.M. Sechenova = Russian Journal of Physiology* 2015;101(11):1217–34. (In Russ.)].
23. Yasuoka Y., Fukuyama T., Izumi Y. et al. Erythropoietin production by the kidney and the liver in response to severe hypoxia evaluated by Western blotting with deglycosylation. *Physiol Rep.* 2020;8(12):e14485. DOI: 10.14814/phy2.14485.
24. Kobayashi T., Yanase H., Iwanaga T. et al. Epididymis is a novel site of erythropoietin production in mouse reproductive organs. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;296(1):145–51. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)00832-x.
25. Tug N., Kilic U., Karateke A. et al. Erythropoietin receptor-like immunostaining on human spermatozoa. *Reprod Biomed Online* 2010;21(5):718–20. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.05.022.
26. Tug N., Altunkaynak M.E., Aktas R.G. et al. Does erythropoietin affect motility of spermatozoa? *Arch Gynecol Obstet* 2010;281(5):933–38. DOI: 10.1007/s00404-009-1289-4.
27. Foresta C., Mioni R., Bordon P. et al. Erythropoietin and testicular steroidogenesis: the role of second messengers. *Eur J Endocrinol* 1995;132(1):103–8. DOI: 10.1530/eje.0.1320103.
28. Foresta C., Mioni R., Bordon P. et al. Erythropoietin stimulates testosterone production in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3):753–6. DOI: 10.1210/jcem.78.3.8126153.

**Благодарности.** Авторы статьи выражают благодарность заведующей лабораторией «МедЛабЭкспресс» к.м.н. О.Ю. Ненашевой и Н.А. Каленской за помощь в сборе образцов и анализе спермограммы.

**Acknowledgement.** The authors express their gratitude to the head of the MedLabExpress Laboratory, O.Yu. Nenasheva, MD, PhD, and N.A. Kalenskaya for their help in collecting samples and analyzing the spermogram.

#### Вклад авторов

Д.Ю. Соснин: разработка дизайна исследования, формирование групп обследованных, научное редактирование;

К.Р. Галькович: статистическая обработка результатов, написание текста статьи;

А.В. Кривцов: выполнение лабораторных исследований.

#### Authors' contributions

D.Yu. Sosnin: developing the research design, recruitment and examination of patients, scientific editing of the article;

K.R. Galkovich: statistical analysis of results, writing the text of the article;

A.V. Krivtsov: performing laboratory tests.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Д.Ю. Соснин / D.Yu. Sosnin: <http://orcid.org/0000-0002-1232-8826>

К.Р. Галькович / K.R. Galkovich: <http://orcid.org/0000-0001-9039-7117>

А.В. Кривцов / A.V. Krivtsov: <http://orcid.org/0000-0001-7986-0326>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование выполнено на средства гранта Федерации лабораторной медицины по договору от 11 декабря 2019 г. (протокол заседания президиума от 25.06.2019).

**Funding.** The study was performed with the support of the Federation of Laboratory Medicine under the agreement of December 11, 2019 (minutes of the presidium meeting of 25.06.2019).

#### Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Пермского государственного медицинского университета им. Е.А.Вагнера.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of E.A. Vagner Perm State Medical University.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 30.10.2020. **Принята к публикации:** 28.12.2020.

**Article submitted:** 30.10.2020. **Accepted for publication:** 28.12.2020.

## Синдром Herlyn–Werner–Wunderlich в препубертатном периоде (обзор литературы и клинические наблюдения)

К.Х. Алиева, Н.А. Кохреидзе, А.А. Сухоцкая, В.Г. Баиров, А.Ю. Скрипник

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России;  
Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контакты: Кязиз Ханкишиевна Алиева [alieva\\_kkh@almazovcentre.ru](mailto:alieva_kkh@almazovcentre.ru)

Синдром Herlyn–Werner–Wunderlich (синдром OHVIRA) – сочетанный порок развития мочеполовой системы, характеризующийся различными комбинациями удвоения матки и влагалища с формированием замкнутой вагины с одной стороны и дисгенезией ипсилатеральной почки и мочеточника. Причинами ошибок диагностики и лечения являются относительная редкость порока, недостаточная информированность практических врачей о синдроме, отсутствие мультидисциплинарного подхода. Несвоевременная и тактически хаотичная диагностика синдрома Herlyn–Werner–Wunderlich приводит к неверному представлению о клинической ситуации, ошибочному выбору объема лечения и, как следствие, к таким осложнениям, как стриктуры, распространенный спаечный и воспалительный процесс, а также к необратимым изменениям топографии органов малого таза с последующим ухудшением репродуктивного потенциала пациентки. В данной статье представлен обзор литературы по проблеме, рассмотрены клинические случаи диагностики данного порока у пациенток в препубертатном периоде.

**Ключевые слова:** синдром OHVIRA, синдром Herlyn–Werner–Wunderlich, пиокольпос, агенезия почки

**Для цитирования:** Алиева К.Х., Кохреидзе Н.А., Сухоцкая А.А. и др. Синдром Herlyn–Werner–Wunderlich в препубертатном периоде (обзор литературы и клинические наблюдения). *Андрология и генитальная хирургия* 2020;21(4):60–7.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-60-67



### Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome in the prepubescent period (literature review and clinical observations)

K.Kh. Alieva, N.A. Kokhraidze, A.A. Sukhotskaya, V.G. Bairov, A.Yu. Skripnik

V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia

Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome (OHVIRA syndrome) is a combined malformation of the genitourinary system, characterized by various combinations of uterus dydelyphs with unilateral obstructed (or blind) hemivagina and ipsilateral renal agenesis. The causes of mistakes in diagnosis and treatment are common because of relative rarity of anomaly, insufficient awareness of practitioners about the syndrome and the lack of multidisciplinary approach. Untimely and tactically chaotic diagnosis of Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome leads to a misconception about the clinical situation, wrong choice in treatment, and, as a consequence, to complications such as strictures, widespread adhesions and inflammation, as well as irreversible changes in the topography of organs of the small pelvis with a subsequent deterioration in reproductive status of patient. This article provides a review of the literature on the problem, considers the clinical cases of diagnosing this defect in prepubertal patients.

**Key words:** OHVIRA syndrome, Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome, pyocolpos, renal agenesis

**For citation:** Alieva K.Kh., Kokhraidze N.A., Sukhotskaya A.A. et al. Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome in the prepubescent period (literature review and clinical observations). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):60–7.

#### Введение

Одно из важнейших направлений деятельности детского гинеколога – диагностика и лечение врожденных пороков развития (ВПР) половой системы. Чаще всего их выявляют в пубертатном периоде при развитии осложнений, вызванных нарушением оттока менструальной крови. Гораздо реже их обнаруживают в препубертатном периоде. Среди аномалий, встречающихся у девочек, особое место занимает син-

дром Herlyn–Werner–Wunderlich (синдром OHVIRA) – сочетанный порок развития мочевыделительной и половой систем, характеризующийся многообразием анатомических вариантов. Практические врачи нередко испытывают затруднения как на этапе диагностики, так и на этапе лечения этого ВПР.

Синдром OHVIRA – это ВПР мюллеровых протоков. Популяционная частота порока – 1 случай на 2000–28 000 женщин, что составляет 5–10 % в структуре

гинекологических ВПР [1, 2]. Порок характеризуется различными комбинациями удвоения матки и влагалища с формированием замкнутой вагины с одной стороны и дисгенезией ипсилатеральной почки и мочеточника. По данным научной литературы, правостороннее поражение встречается в 2 раза чаще левостороннего [3, 4]. При сочетанном пороке с удвоением матки слепо замкнутая гемивагина встречается в 6 % случаев, односторонняя дисгенезия почки – в 63–81 %, а все 3 аномалии одновременно – в 92–100 % случаев [3, 4]. По классификации Л.В. Адамян и А.В. Хашуковой (1998) синдром относится к III классу пороков развития матки и влагалища [5], а по классификации CONUTA (Congenital Uterine Anomalies), предложенной в 2013 г. Европейским обществом по изучению репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology) и Европейским обществом гинекологов-эндоскопистов (European Society for Gynaecological Endoscopy), – к III классу C2M2 ВПР репродуктивной системы [6].

### История изучения

Первые публикации, посвященные данному заболеванию, появились в 1922–1950 гг. [7–10], однако детальное описание порока у женщин репродуктивного возраста было дано лишь в 1971 г. немецкими учеными U. Herlyn и H. Werner. Они представили клинические случаи удвоения матки в сочетании с односторонней аплазией почки и «кистой гартнерова хода», на самом деле, по-видимому, являвшейся слепой гемивагиной [11]. После выхода публикации данное сочетание признаков получило название синдрома Herlyn–Werner.

В 1976 г. M. Wunderlich описал группу пациентов репродуктивного возраста с удвоением тела и шейки матки (*uterus didelphys*), сформированным влагалищем, изолированным гематоцервиксом справа и правосторонней аплазией почки и мочеточника [12]. На этом этапе накопления сведений порок получил название синдрома Herlyn–Werner–Wunderlich. У девочек подросткового возраста первые подобный ВПР был диагностирован в 1988 г. [13].

Аббревиатура OHVIRA (Obstructed HemiVagina and Ipsilateral Renal Agenesis), не имеющая русскоязычного аналога, впервые была предложена в 2011 г. американскими учеными N.A. Smith и M.R. Laufer [14]. Этот термин, по мнению специалистов, должен был упростить систематизацию типов синдрома [14] с учетом комбинаций всех его признаков, в том числе типа аномалии тела и шейки матки, расположения (право- или левостороннего) и уровня поражения мочеполовых органов [10, 15]. Термин стал широко применяться в англоязычной литературе.

В 2015 г. L. Zhu и соавт. [16] предложили разделить синдром OHVIRA на 2 типа – с полной и частичной аплазией гемивагины. Однако эта классификация

не учитывала варианты расположения органов мочевыделительной системы относительно зоны обструкции. H. Zhang и соавт. в 2020 г. [17] предложили субклассификацию синдрома OHVIRA, обозначенную как 3O: obstruction (обструкция), ureteric orifice (мочеточниковое отверстие) и outcome (исход). Было описано 6 типов сочетания аномальной формы матки с разными уровнями обструкции влагалища, с паравагинальными кистами, эктопией мочеточника в замкнутую гемивагину на разных уровнях [18, 19]. Авторы надеялись, что такой подход позволит учесть разнообразие анатомических вариантов, а самое главное – упростит планирование предстоящего хирургического вмешательства.

### Этиология и патогенез

Механизмы развития синдрома OHVIRA на сегодняшний день изучены не до конца [20]. Известно, что образование мюллерова и вольфова протоков, формирование в них просвета, слияние протоков с исчезновением перегородки и замещение эпителия одного типа другим являются очень сложными процессами, при нарушении которых могут возникнуть разнообразные дефекты окончательного развития матки и влагалища. Вместе с тем нарушения пролиферации и дифференцировки мезонефротических протоков приводят к формированию агенезии зачатков мочеточника и ипсилатеральной почки [21].

### Клинические проявления и диагностика

Наиболее часто синдром OHVIRA выявляют в пубертатном периоде, а именно в течение первых 2 лет после первой менструации (менархе). Он проявляется болями в нижних отделах живота, как правило, во время менструации вследствие наличия препятствия для истекающей крови. Однако возможно и бессимптомное течение: при ультразвуковом исследовании (УЗИ) специалисты обнаруживают объемное образование в малом тазу [4, 22]. Тщательное гинекологическое обследование и УЗИ – золотой стандарт в диагностике синдрома OHVIRA [20, 23]. Есть мнение, что проведение УЗИ органов малого таза уже в периоде новорожденности и грудном возрасте у детей с выявленной односторонней дисгенезией почки дает шанс рано диагностировать синдром OHVIRA [24, 25]. В сложных случаях, к которым можно отнести диагностику синдрома у маленьких детей, а также в ситуациях, когда наличие больших размеров муко- или гематокольпоса изменяет топографию органов малого таза, проведение магнитно-резонансной томографии позволяет прояснить клиническую ситуацию. Эффективность современных средств медицинской визуализации подтверждается тем, что в последние годы стали встречаться описания случаев синдрома OHVIRA в препубертатном и даже в пренатальном и неонатальном

периодах [4]. Самые ранние случаи постановки диагноза синдрома OHVIRA — у плода при сроке гестации 22 и 25 нед [4, 26].

### Хирургическое лечение синдрома OHVIRA

Четких клинических рекомендаций и алгоритмов хирургического лечения не существует, поскольку объем и способ оперативного вмешательства в каждом конкретном случае зависит от уровня обструкции репродуктивного органа, клинической ситуации, степени вовлеченности органов мочевыводящей системы. Объем операции варьирует от классического или эндоскопического иссечения влагиалищной перегородки, что обеспечивает дренирование частично аплазированной гемивагины, до лапароскопической экстирпации гемиматки при очень высоком уровне атрезии. Некоторые специалисты в качестве хирургического лечения предлагают проводить одноэтапное амбулаторное гистероскопическое иссечение влагиалищной перегородки без применения общей анестезии с использованием биполярных электродов размером 5 Fg [27]. Таким образом, в ряде случаев эндоскопия может осуществляться без общей анестезии. Своевременное лечение приводит к быстрому купированию симптомов заболевания, предупреждению возможных осложнений, а также в большинстве случаев способствует сохранению репродуктивных возможностей [20]. Чрезвычайно важно понимать, что оперативные вмешательства следует проводить с предварительной подготовкой, после детального обследования и исключительно в плановом порядке.

Одной из важных задач, стоящих перед хирургом, является поиск устья эктопического мочеточника. Эта цель в большинстве случаев может быть достигнута только при использовании эндоскопического оборудования [28]. Использование субклассификации ЗО [17] позволяет выбрать оптимальный метод и объем хирургического вмешательства в зависимости от типов пороков в каждом конкретном случае. Ниже представлены клинические случаи, иллюстрирующие те трудности, которые возникают при диагностике синдрома OHVIRA и выборе метода лечения, применении эндоскопического оборудования у девочек младшего возраста. Обе пациентки проходили лечение в отделении гинекологии для детей и подростков детского лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

### Клинический случай 1

*Пациентка Н., 2 года 6 мес, в плановом порядке поступила для обследования по поводу рецидивирующего вульвовагинита. Из анамнеза известно, что с 1-го месяца жизни девочка наблюдалась урологом по поводу агенезии левой почки. В 6 мес жизни по результатам планового*

*УЗИ в малом тазе было выявлено кистозное образование размерами 3,0 × 5,0 см. Поставлен диагноз: фолликулярная киста яичника. Наблюдение продолжено. В 2 года 6 мес в связи с острой болью в животе, повышением температуры тела до 38,5°С, появлением обильных гнойных выделений из половых путей в экстренном порядке пациентка была госпитализирована в хирургическое отделение по месту жительства. Гинекологом поставлен диагноз: острый вульвовагинит, фолликулярная киста яичника. Проведена системная антибактериальная терапия, в результате которой симптомы интоксикации и боли полностью купированы. Однако гнойные выделения из половых путей сохранялись. Пациентка направлена в гинекологическое отделение для детей и подростков ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Проведена магнитно-резонансная томография малого таза без контрастирования (1,5 Тл), в ходе которой обнаружено полное удвоение тела и шейки матки, влагиалища, слепая гемивагина размерами 3,3 × 1,9 × 2,2 см, заполненная гиперэхогенным содержимым (пиокольпос), на стороне агенезии почки (рис. 1, 2).*

*Проведено диагностическое вмешательство под общей анестезией с ультразвуковым контролем. Во влагиалище введен жидкостный эндоскоп, визуализирована фестончатой формы шейка матки, слева от нее в области левого свода на слизистой оболочке выявлены ярко-красного цвета рыхлые грануляции. При ректальном исследовании в малом тазе обнаружено низко расположенное мягкоэластичное опухолевидное образование грушевидной формы размерами 5,0 × 3,5 см с четкими контурами, ориентированное узкой частью книзу. При надавливании на образование из влагиалища обильно истекал гной. Таким образом установлен диагноз синдрома OHVIRA, осложненного левосторонним пиокольпосом.*



**Рис. 1.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза пациентки Н. в режиме T2, сагиттальная плоскость. Полное удвоение тела матки. Стрелкой отмечено правое тело матки

**Fig. 1.** T2-weighted magnetic resonance imaging of female patient H.'s pelvic organs, sagittal projection. Full double uterus. Arrow shows the right uterine body



**Рис. 2.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза пациентки Н. в режиме T2, сагиттальная плоскость. Скопление гиперинтенсивного содержимого в полости левого влагалища (пиокольпос)

**Fig. 2.** T2-weighted magnetic resonance imaging of female patient H.'s pelvic organs, sagittal projection. Accumulation of hyperintense contents in the left vaginal cavity (pyocolpos)



**Рис. 3.** Эндоскопический осмотр левой гемивагины пациентки Н. и пролонгированное дренирование левой гемивагины с использованием катетера Фолея № 8

**Fig. 3.** Endoscopic examination of the left hemivagina of female patient H. and prolonged drainage of the left hemivagina using Foley catheter No. 8

Выполнено оперативное вмешательство: частично иссечена влагалищная перегородка, опорожнен пиокольпос объемом около 20 мл. На края созданного отверстия в перегородке наложены защитные викриловые лигатуры. При эндоскопическом осмотре левой гемивагины: слизистая оболочка гемивагины и левая шейка матки — с выраженными воспалительными изменениями, гнойным и фибринозным налетом. Для санации левой гемивагины в нее введен катетер Фолея, фиксирован путем раздувания манжетки (рис. 3).

Проведено успешное пробное промывание полости пиокольпоса. Послеоперационный период протекал без осложнений. Ежедневно выполняли ирригацию левой гемивагины антисептиками через введенный катетер. Результат культурального исследования посева гноя: обильный рост *E. coli*.

На 8-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии пациентка была выписана. Мать пациентки обучена выполнению санационных ирригаций, которые затем проводила в течение 1 мес. Девочка вела обычный образ жизни, могла совершать прогулки, наличие катетера существенно не влияло на качество ее жизни. Несмотря на тщательную санацию, в промывных водах время от времени появлялась примесь гноя.

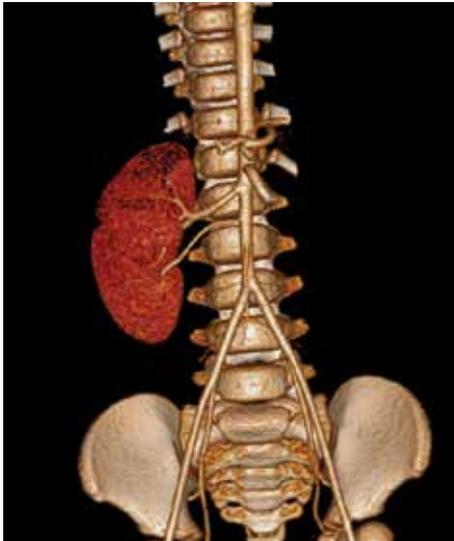
Через 1 мес во время повторной госпитализации катетер удален. При жидкостной вагиноскопии установлено, что слизистая оболочка левой гемивагины очистилась от гнойных и фибринозных налетов, существенно улучшились условия визуализации. По задней стенке левой гемивагины на 2 см ниже шейки матки обнаружено устье эктопического мочеточника в виде точечного отверстия округлой формы, ведущего в трубчатую структуру глубиной не более 5 мм в видимой части (рис. 4).

Пациентка переведена в хирургическое отделение, где выполнено полное урологическое обследование (УЗИ, компьютерная томография, экскреторная урография), по результатам которого визуализировать диспластичную почку не удалось (рис. 5).



**Рис. 4.** Диагностическая жидкостная вагиноскопия пациентки Н. через 1 мес после вмешательства: а — правая шейка матки; б — устье эктопического мочеточника в стенке левой гемивагины; в — левая шейка матки

**Fig. 4.** Diagnostic liquid vaginoscopy of female patient H. 1 month after the intervention: a — right uterine cervix; б — opening of the ectopic ureter in the left hemivaginal wall; в — left uterine cervix



**Рис. 5.** Компьютерная томография органов брюшной полости пациентки Н., артериальная фаза, 3D-реконструкция. Агенезия левой почки. Единственная (правая) почка, викарная гипертрофия

**Fig. 5.** Computed tomography of the abdominal cavity of female patient H., arterial phase, 3D-reconstruction. Agenesis of the left kidney. Solitary (right) kidney, vicarious hypertrophy



**Рис. 6.** Интраоперационная фотография. Левая почка размерами  $0,9 \times 0,5 \times 0,4$  см с кистозной трансформацией и гипоплазией, расположенная на уровне позвонков  $L_4-L_5$

**Fig. 6.** Intraoperative photo. Left kidney  $0.9 \times 0.5 \times 0.4$  cm with cystic transformation and hypoplasia located at the  $L_4-L_5$  vertebra level

С учетом результатов диагностической вагиноскопии (выявлено устье левого мочеточника) хирургами принято решение о проведении оперативного вмешательства с интраоперационным поиском дисгенетичной почки. По левой полукружности тазового кольца забрюшинно был выделен гипоплазированный левый мочеточник, дистально мочеточник входил во влагалище, а при проксимальном выделении обнаружена кистозно-трансформированная гипоплазированная почка (рис. 6). Проведена лапароскопическая левосторонняя нефроретерэктомия.



**Рис. 7.** Контрольное ультразвуковое исследование органов малого таза пациентки Н. через 6 мес после оперативного вмешательства

**Fig. 7.** Control ultrasound examination of the pelvis of female patient H. 6 months after surgical intervention

**Гистологическое заключение:** операционный материал представлен грубоволокнистой фиброзной тканью с немногочисленными фиброзированными и сохранными примитивными клубочками и скоплениями незрелых трубочек, с умеренной диффузно-очаговой лимфоцитарной инфильтрацией стромы.

В удовлетворительном состоянии пациентка выписана. Через 6 мес при плановом осмотре жалоб не было, самочувствие пациентки оставалось хорошим, по данным УЗИ объемных образований в малом тазе не выявлено (рис. 7).

**Заключительный клинический диагноз:** синдром ОНВИРА, левосторонняя форма: удвоение тела и шейки матки, дистальная атрезия левой гемивагины, дисгенезия левой почки с эктопией левого мочеточника в левую гемивагину. Осложнение: пиокольпос левой гемивагины. Причина формирования пиокольпоса: вагинальная эктопия левого мочеточника, скопление инфицированного секрета дисгенетичной левой почки в замкнутом влагалище.

#### Клинический случай 2

**Пациентка Е.,** 6 лет, поступила в плановом порядке с жалобами на постоянные обильные с неприятным запахом гнойные выделения из влагалища в течение 3 лет. С 3-месячного возраста пациентка наблюдалась урологом по поводу агенезии левой почки, уретерогидронефроза единственной правой почки. В возрасте 3 лет у пациентки при УЗИ органов малого таза выявлено кистозное образование в малом тазе размерами  $5,3 \times 2,9 \times 4,5$  см. По результатам магнитно-резонансной томографии



**Рис. 8.** Магнитно-резонансная томография органов малого таза пациентки Е. в режиме T2, сагиттальная плоскость. Скопление гиперинтенсивного содержимого в полости левого влагалища (пиокольпос)

**Fig. 8.** T2-weighted magnetic resonance imaging of female patient E.'s pelvic organs, sagittal projection. Accumulation of hyperintense contents in the left vaginal cavity (pyocolpos)

диагностирована аномалия развития мюллеровых протоков, заподозрен синдром Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера (рис. 8).

В возрасте 5 лет в детском хирургическом стационаре по поводу наличия вышеописанного образования выполнена диагностическая лапароскопия. Выявлен спаечный процесс в малом тазе, осуществлен адгезиолизис. Окончательный диагноз не был установлен. Выделения из влагалища продолжались. Пациентка госпитализирована в гинекологическое отделение для детей и подростков ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России после самостоятельного обращения. При ректальном исследовании в проекции влагалища пальпировано ограниченно подвижное чувствительное образование мякотовой консистенции диаметром до 5 см. При УЗИ органов малого таза выявлено полное удвоение матки, толстостенное образование слева размерами 6,2 × 3,5 см с жидким грубодисперсным содержимым. Поставлен диагноз синдрома ОНВИРА.

Под общей анестезией выполнена диагностическая жидкостная вагиноскопия: влагалище свободно проходимо, длиной 7 см; из-за выраженного выбухания левой боковой стенки влагалища не удалось визуализировать шейку матки в куполе влагалища. Осуществлена пункция стенки влагалища в месте его наибольшего выбухания, получено около 50 мл жидкого зловонного гноя желтого цвета. Пункционное отверстие расширено, введен жидкостный эндоскоп, визуализирована перерастянутая левая гемивагина с обильными отложениями фибрина на стенках, левая шейка матки, визуализировать правую

шейку матки не удалось. Выполнено иссечение влагалищной перегородки с наложением защитных викриловых лигатур, после чего в левую гемивагину введен катетер Фолея № 12, фиксирован путем раздувания манжетки.

Послеоперационный период протекал без осложнений на фоне ежедневных ирригаций растворами антисептиков. Пациентка выписана на 7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Через 2 нед при повторной жидкостной вагиноскопии удалось визуализировать обе шейки матки, причем правая была сильно уплощена, распластана по влагалищной перегородке в ее верхней части.

Заключительный клинический диагноз: синдром ОНВИРА, левосторонняя форма. Агенезия левой почки. Осложнение: пиокольпос левой гемивагины со свищом. Причина формирования пиокольпоса осталась неясной. Наблюдение за девочкой продолжено.

### Обсуждение

Представленные клинические случаи демонстрируют сложность диагностики синдрома Herlyn–Werner–Wunderlich в препубертатном периоде [1–4, 29]. У наших пациентов при яркой клинической картине осложненного течения порока длительность диагностики исчислялась годами несмотря на то, что были использованы все возможные методы, в том числе лапароскопия. Причины ошибок диагностики и лечения – относительная редкость порока, недостаточная информированность практических врачей о синдроме ОНВИРА, отсутствие мультидисциплинарного подхода. Аналогичная проблема наблюдается при ведении девочек в пубертатном периоде. Несвоевременная и тактически хаотичная диагностика синдрома ОНВИРА приводит к формированию неверного представления о клинической ситуации, ошибочному выбору объема лечения и, как следствие, к таким осложнениям, как стриктуры, распространенный спаечный и воспалительный процесс, а также к необратимым изменениям топографии органов малого таза с последующим ухудшением репродуктивного потенциала [29].

Основной целью оперативного вмешательства при синдроме ОНВИРА считается формирование сообщения между правой и левой половинами влагалища. Хирургическая коррекция синдрома ОНВИРА в обоих описанных случаях была технически проста, пациентки быстро освобождались от главного симптома заболевания – истечения гноя из влагалища. В обоих случаях применен метод пролонгированного дренирования гемивагины путем введения катетера Фолея, так как длительное существование пиокольпоса, наслоений фибрина и гноя на слизистой оболочке гемивагины не позволяли провести полноценную ревизию влагалища сразу после эвакуации содержимого. Тактика пролонгированного дренирования гемивагины у девочек младшего возраста с аналогичной формой синдрома ОНВИРА была описана в научной литературе [30]. При

иссечении влагалищной перегородки, особенно у девочек младшего возраста, в условиях измененной анатомии следует действовать осторожно во избежание ранения смежных органов. Так, в обоих случаях иссечению предшествовала пункция. Только после получения гноя пункционное отверстие расширяли и резецировали видимые свободные участки перегородки. К осторожности в таких случаях призывают и зарубежные коллеги [31].

В 1-м случае была выявлена сохранный активность зачатков органов мочевыделительной системы, т. е. функционировала дисгенетичная почка с эктопическим мочеточником в замкнутой левой гемивагине. Во 2-м случае особенности расположения правой шейки матки могли создать риск ее повреждения с последующим формированием цервикальной атрезии, при которой крайне высок риск органуносящей операции в будущем. Причина формирования пиокольпоса, по-видимому, еще в 3-летнем возрасте осталась

у этой пациентки неясной. Не было обнаружено устья эктопического мочеточника на стенках левой гемивагины. Можно предположить, что оно могло попасть в зону резекции вагинальной перегородки с последующим его рубцеванием.

### Заключение

Таким образом, симптомы синдрома Herlyn–Werner–Wunderlich настолько разнообразны, что девочки с этим заболеванием могут оказаться в кабинете хирурга, гинеколога, уролога, нефролога, педиатра. Порок преимущественно корректируется в детском или юношеском возрасте, и знания о нем чаще всего отсутствуют у специалистов, оказывающих помощь взрослым. Мы надеемся, что представленный обзор и клинические иллюстрации помогут избежать затруднений в диагностике синдрома Herlyn–Werner–Wunderlich и избрать оптимальную тактику ведения больных.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Piccinini P.S., Doski J. Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome: a case report. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2015;37(4):192–6. DOI: 10.1590/S0100-720320150005077.
2. Afrashtehfar C.D., Piña–García A., Afrashtehfar K.I. [Müllerian anomalies. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly syndrome (OHVIRA) (In Spanish)]. *Cir Cir* 2014;82(4):460–71.
3. Santos X.M., Dietrich J.E. Obstructed hemivagina with ipsilateral renal anomaly. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29(1):7–10. DOI: 10.1016/j.jpjag.2014.09.008.
4. Tuna T., Estevão–Costa J., Ramalho C., Frago A.C. Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome: report of a prenatally recognised case and review of the literature. *Urology* 2019;125:205–9. DOI: 10.1016/j.urolgy.2018.12.022.
5. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Хашукоева А.З. Пороки развития матки и влагалища. М.: Медицина, 1998. [Adamyan L.V., Kulakov V.I., Hashukoeva A.Z. Malformations of uterus and vagina. Moscow: Meditsina, 1998. (In Russ.)].
6. Гинекология. Национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова и др. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Гэотар-Медиа, 2019. [Gynecology. National guideline. Ed. by G.M. Savelyeva, G.T. Sukhih, V.N. Serov et al. 2<sup>nd</sup> edn, rev. and suppl. Moscow: Geotar–Media, 2019. (In Russ.)].
7. Purslow C.E. A case of unilateral haematocolpos, hematometra and haematosalpinx. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1922;29:643.
8. Wilson J.S. A case of double uterus and vagina with unilateral hematocolpos and hematometra. *J Obstet Gynecol Br Emp* 1925;32:127–8.
9. Embrey M.P. A case of uterus didelphys with unilateral gynatresia. *Br Med J* 1950;1(4657):820–1. DOI: 10.1136/bmj.1.4657.820.
10. Kimble R.M., Kimble R.M. The obstructed hemivagina, ipsilateral renal anomaly uterus didelphys triad. *Fertil Steril* 2010;93(4):e15–6. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.046.
11. Herlyn U., Werner H. [Simultaneous occurrence of an open Gartner-duct cyst, a homolateral aplasia of the kidney and a double uterus as a typical syndrome of abnormalities (In German)]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1971;31(4):340–7.
12. Wunderlich M. [Unusual form of genital malformation with aplasia of the right kidney (In German)]. *Zentralbl Gynakol* 1976;98(9):559–62.
13. Tridenti G., Armanetti M., Flisi M., Benassi L. Uterus didelphys with an obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis in teenagers: report of three cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159(4):882–3. DOI: 10.1016/s0002-9378(88)80161-3.
14. Smith N.A., Laufer M.R. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. *Fertil Steril* 2007;87(4):918–22. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.11.015.
15. Gazárek F., Kudela M., Zenisek L., Nevrla F. [Herlyn–Werner and Wunderlich syndromes (In German)]. *Zentralbl Gynakol* 1979;101(21):1411–5.
16. Zhu L., Chen N., Tong J.-L. et al. New classification of Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(2):222–5. DOI: 10.4103/0366-6999.149208.
17. Zhang J., Zhang M., Zhang Y. et al. Proposal of the 3O (obstruction, ureteric orifice, and outcome) subclassification system associated with obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA). *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020;33(3):307–13. DOI: 10.1016/j.jpjag.2020.01.001.
18. Shah D.K., Laufer M.R. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome with a single uterus. *Fertil Steril* 2011;96(1):e39–41. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.013.
19. Zhang H., Ning G., Fu C. et al. Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome: diverse presentations and diagnosis on MRI. *Clin Radiol* 2020;75(6):e17–48. DOI: 10.1016/j.crad.2020.01.016.
20. Lee J.M. Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome: a mini-review. *Child Kidney Dis* 2018;22(1):12–6. DOI: 10.3339/jkspn.2018.22.1.12.
21. Ación P. Embryological observations on the female genital tract. *Hum Reprod* 1992;7(4):437–45. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137666.
22. Santos X.M., Dietrich J.E. Obstructed hemivagina with ipsilateral renal anomaly. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29(1):7–10. DOI: 10.1016/j.jpjag.2014.09.008.
23. Wang S., Lang J.H., Zhu L., Zhou H.M. Duplicated uterus and hemivaginal or hemicervical atresia with ipsilateral renal agenesis: an institutional clinical series of 52 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(2):507–11. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2013.07.015.

24. Tan Y.G., Laksmi N.K., Yap T.L. et al. Preventing the O in OHVIRA (Obstructed Hemivagina Ipsilateral Renal Agenesis): early diagnosis and management of asymptomatic Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome. *J Pediatr Surg* 2020;55(7):1377–80. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.06.006.
25. Идрисов А.Д., Муслимова С.Ю. Синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха и его осложнения. В сб.: Тезисы III Научно-практической конференции «Национальный и международный опыт охраны репродуктивного здоровья детей и молодежи». М., 2019. С. 25–26. Доступно по: [https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/ORZD\\_tez-2019.pdf](https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/ORZD_tez-2019.pdf). [Idrisov A.D., Muslimova S.Yu. Herlyn–Werner–Wunderlich Syndrome and its complications. In: Proceedings of III Scientific Congress “National and International Experience of Reproductive Health of Children and Youth”. Moscow, 2019. Pp. 25–26. (In Russ.)]. Available at: [https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user\\_upload/content/pdf/thesis/ORZD\\_tez-2019.pdf](https://www.mediexpo.ru/fileadmin/user_upload/content/pdf/thesis/ORZD_tez-2019.pdf).
26. Angotti R., Molinaro F., Bulotta A.L. et al. Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome: an “early” onset case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2015;11:59–63. DOI: 10.1016/j.ijscr.2015.04.027.
27. Divina F.F., Olivieri C., Cannone R. et al. In-office hysteroscopic treatment of Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome: a case series. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27(7):1640–5. DOI: 10.1016/j.jmig.2020.04.013.
28. Oelschlager A.-M.A., Symons J., Shnorhavorian M. et al. Prepubertal vaginal septum resection for obstructed hemivagina ipsilateral renal anomaly. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017;30(2):310–1. DOI: 10.1016/j.jpjag.2017.03.091.
29. Батырова З.К., Уварова Е.В., Кумыкова З.Х. и др. Синдром Херлина–Вернера–Вундерлиха. Почему важна своевременная диагностика? *Акушерство и гинекология* 2020;(1):178–83. [Batyrova Z.K., Uvarova E.V., Kumykova Z.H. et al. Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome: why is early diagnosis important? *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology* 2020;(1):178–83. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2020.1.178-183.
30. Ameh E.A., Mshelbwala P.M., Ameh N. Congenital vaginal obstruction in neonates and infants: recognition and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24(2):74–8. DOI: 10.1016/j.jpjag.2010.08.016.
31. Skinner B., Quint E.H. Obstructive reproductive tract anomalies: a review of surgical management. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24(6):901–8. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.04.020.

#### Вклад авторов

К.Х. Алиева: стационарное ведение пациента, написание текста статьи;

Н.А. Кохреидзе: практическое и научное руководство по специальности «акушерство и гинекология», проведение гинекологических операций;

А.А. Сухоцкая: проведение хирургической операции, редактирование текста статьи;

В.Г. Баиров: проведение хирургической операции, научное и практическое руководство по специальности «детская хирургия»;

А.Ю. Скрипник: проведение визуализационных диагностических исследований и анализ данных, подготовка иллюстраций к статье.

#### Authors' contributions

K.H. Alieva: inpatient management, article writing;

N.A. Kokhraidze: practical and scientific supervising (obstetrics and gynecology), performing gynecological operations;

A.A. Sukhotskaya: performing a surgical operation, editing the text of the article;

V.G. Bairov: performing a surgical operation, scientific and practical supervising (pediatric surgery);

A.Y. Skripnik: conducting diagnostic imaging and data analysis, preparing the illustrations.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

К.Х. Алиева / K.H. Alieva: <https://orcid.org/0000-0003-0083-3689>

Н.А. Кохреидзе / N.A. Kokhraidze: <https://orcid.org/0000-0002-0265-9728>

В.Г. Баиров / V.G. Bairov: <https://orcid.org/0000-0002-8446-830X>

А.Ю. Скрипник / A.Yu. Skripnik: <https://orcid.org/0000-0003-4396-4486>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

**Compliance with patient rights.** There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

Статья поступила: 30.11.2020. Принята к публикации: 29.12.2020.

Article submitted: 30.11.2020. Accepted for publication: 29.12.2020.

## Морфологическое изучение клапанного аппарата поверхностной венозной системы полового члена человека

А. Н. Стрелков<sup>1</sup>, А. Ф. Астраханцев<sup>2</sup>, С. В. Снегур<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУ РО «Областная клиническая больница»; Россия, 390039 Рязань, ул. Интернациональная, 3а;  
<sup>2</sup>НГУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги»;  
Россия, 129128 Москва, ул. Будайская, 2

**Контакты:** Алексей Николаевич Стрелков [anstrel11@yandex.ru](mailto:anstrel11@yandex.ru)

**Введение.** Имеющиеся данные о наличии, строении и возможной роли клапанов вен полового члена противоречивы и недостаточно полны.

**Цель исследования** — изучить клапанный аппарат глубокой дорсальной (ГДВ) и поверхностной дорсальной вен (ПДВ) полового члена человека.

**Материалы и методы.** Материалом послужили вены, полученные при аутопсии путем микродиссекции полового члена от венечной борозды до основания ( $n = 51$ ), и поперечные срезы кавернозных тел дистальнее подвешивающей связки ( $n = 103$ ), всего 154 образца тканей. Применяли стандартные гистологические методики: окраску гематоксилином и эозином, фуксином и пикрофуксином, по Маллори.

**Результаты.** Две ветви ГДВ выявлены в 7,8 % образцов, как правило, в виде деления основного ствола. Клапаны ГДВ обнаружены в 92,2 % случаев, причем частота их обнаружения сразу за подвешивающей связкой составила около 38 %. Возможно, клапаны данной локализации играют роль остиального клапана. На исследованном участке ПДВ клапаны обнаружены в 75 % наблюдений. Всего получены и проанализированы изображения 190 клапанов. Клапаны имеют хорошо развитый валик, коллагеновые и гладкомышечные волокна которого вплетены в среднюю оболочку стенки вен. Основание клапанного валика имеет расположенные в перекрещивающихся плоскостях волокна, что усиливает его. Створки клапана тонкие и состоят преимущественно из коллагеновых волокон. Клапаны ГДВ и ПДВ имеют сходное строение. Регулярно обнаруживаются клапаны в огибающих венах, венах-перфорантах белочной оболочки, венах подоболочечного венозного сплетения, парауретральных венах. Все клапаны имеют четкую ориентацию, направленную на односторонний отток крови от полового члена.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют о наличии сформированного клапанного аппарата в венах полового члена человека, который обеспечивает однонаправленный венозный отток из кавернозных тел, препятствуя ретроградному кровотоку. Полученные данные дополняют имеющиеся знания о строении клапанного аппарата вен полового члена и его потенциальной роли в осуществлении эректильной функции и развитии эректильной дисфункции.

**Ключевые слова:** глубокая дорсальная вена, поверхностная дорсальная вена, клапаны, половой член, веногенная эректильная дисфункция

**Для цитирования:** Стрелков А. Н., Астраханцев А. Ф., Снегур С. В. Морфологическое изучение клапанного аппарата поверхностной венозной системы полового члена человека. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):68–75.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-68-75



### Morphological study of the valve apparatus superficial venous system of the human penis

A. N. Strelkov<sup>1</sup>, A. F. Astrakhansev<sup>2</sup>, S. V. Snegur<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ryazan Regional Clinical Hospital; 3a Internatsionalnaya St., Ryazan 390039, Russia;

<sup>2</sup>N.A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2 of JCS Russian Railways; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia

**Introduction.** Available insufficient and contradictory data on the presence, structure and possible role of the valves of the penile veins determined the aim of the study.

**The study objective** is the examination of the valve apparatus of the deep dorsal (DDV) and superficial dorsal veins (SDV) of the human penis.

**Materials and methods.** The material was veins obtained at the autopsy by microdissection from the coronal sulcus to the base of the penis — 51 cases — and cross sections of cavernous bodies distal to the suspensory ligament — 103 cases — a total of 154 observations. Standard histological techniques were used. Staining with hematoxylin and eosin, fuchsin and picrofuchsin, Mallory staining were used.

**Results.** Two branches of the DDV were identified in 7.8 % of observations, usually as a division of the main trunk. DDV valves were found in 92.2 % of the observations, with the frequency of occurrence immediately distal to the suspensory ligament being about 38 %. Perhaps the valves of this localization play the role of an ostial valve. Valves were detected in 75 % of the cases in the studied area of SDV. A total of 190 valve images were obtained and analyzed. The valves have a well-developed roller, collagen and smooth muscle fibers of which are

woven into the middle shell of the vein wall. The base of the valve roller has fibers located in intersecting planes, which strengthens it. The flaps of the valve are thin and consist mainly of collagen fibers. Valves of DDV and SDV have a similar structure. Valves are regularly found in the envelope veins, the perforant veins of the tunica albuginea, the veins of the subshell venous plexus, the paraurethral veins. All valves have a clear orientation, aimed at unilateral outflow of blood from the penis.

**Conclusion.** The results of the study indicate the presence of a formed valvular apparatus in the veins of the human penis, which provides unidirectional venous outflow from the cavernous bodies, preventing retrograde blood flow. The findings add to existing knowledge about the structure of the valvular apparatus of the penile veins and its potential role in erectile function and dysfunction.

**Key words:** deep dorsal vein, superficial dorsal vein, valves, penis, venogenic erectile dysfunction

**For citation:** Strelkov A. N., Astrakhantsev A. F., Snegur S. V. Morphological study of the valve apparatus superficial venous system of the human penis. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):68–75. (In Russ.).

## Введение

По современным представлениям физиологический механизм эрекции сводится к усилению артериального кровотока, NO-зависимому расслаблению гладкомышечных волокон кавернозной ткани полового члена, что приводит к заполнению синусов кровью и резкому ослаблению, а затем и кратковременному прекращению венозного оттока. Отток крови от кавернозных тел осуществляется по венам, относящимся к поверхностной, средней и глубокой системам. Некоторые авторы объединяют первые две, выделяя поверхностную и глубокую венозные системы полового члена. В последнюю входят глубокие вены полового члена – *vv. profundae penis*, которые обеспечивают венозный отток из центральной части пещеристых тел. В поверхностную систему, таким образом, входят глубокая дорсальная вена (ГДВ) полового члена – *v. dorsalis profunda penis* (традиционно описываемая как один ствол), а также небольшого диаметра парная кавернозная вена, две парные параартериальные вены [1, 2] и подкожная вена, или поверхностная дорсальная вена (ПДВ) полового члена – *v. dorsalis superficialis penis*. ГДВ – основной венозный коллектор кавернозных тел: более 60 % объема крови от кавернозных тел оттекает по ГДВ [2]. В научной литературе описан случай приапизма, обусловленного острым тромбозом ГДВ при болезни Бехчета [3]. Под белочной оболочкой кавернозных тел расположено подоболочечное венозное сплетение, где временно депонируется кровь, оттекающая далее по венам-перфорантам в огибающие вены, а по ним – в ГДВ. Кроме того, по ГДВ осуществляется отток крови из губчатого тела, а также из головки полового члена. Из губчатого тела венозная кровь поступает в ГДВ по огибающим венам, количество которых варьирует от 4 до 10 с каждой стороны [4]. Из головки полового члена кровь попадает в ГДВ через ретрокоронарное венозное сплетение. Поверхностная дорсальная вена полового члена обеспечивает отток крови из кожи полового члена и частично из его головки [5]. Наличие анастомозов, связывающих как вены как внутри поверхностной и глубокой венозной систем, так и все венозные со-

суды полового члена, делают венозную систему функционально единой, поэтому разделение на уровни носит несколько условный характер. Таким образом, ГДВ и ПДВ в норме являются главными путями оттока крови от дистальных отделов кавернозных тел [4, 6].

Поскольку ГДВ наиболее часто становится путем патологического оттока крови от кавернозных тел при веногенной эректильной дисфункции, она считается и основным объектом хирургического вмешательства. Осуществляют ее лигирование, иссечение, склерозирование [7], погружение в дубликатуру белочной оболочки [8]. Проводят также склерозирование путей оттока от нее – вен простатического сплетения, внутренних и наружных половых вен [9, 10]. К сожалению, в целом эффективность операций не превышает 30–50 % у пациентов с легкой степенью нарушений и пациентов молодого возраста [10, 11], стремясь к нулю при средней и тяжелой степени нарушений и старшем возрасте пациентов [12]. В связи с этим редуцирующие хирургические вмешательства на венах полового члена не относятся к рекомендованным и не входят в стандарт лечения эректильной дисфункции [13–15]. Высокую эффективность, превышающую 75 % в отдаленные сроки, демонстрируют лишь отдельные клиники – приверженцы венозной хирургии – у небольшого числа пациентов, причем преимущественно молодых [8, 16]. Причинами неудовлетворительных результатов считают, во-первых, то, что лечение веногенной эректильной дисфункции путем прекращения кровотока по венам не является патогенетическим, а во-вторых, то, что венозная редукция при отсутствии точной топической диагностики венозной утечки с большой вероятностью не будет радикальной [17, 18]. Гипердиагностика веногенной эректильной дисфункции и, как следствие, необоснованное хирургическое вмешательство также компрометируют этот метод лечения [19]. Несмотря на высокий интерес к проблеме, в научной литературе недостаточно сведений о строении и функции клапанного аппарата вен полового члена. Не учитывается наличие и функциональная роль клапанов в венах полового члена. Более того, само наличие клапанов

в венах полового члена признается не всеми исследователями [20, 21].

**Целью исследования** стало изучение морфологического строения клапанного аппарата ГДВ и ПДВ полового члена человека.

### Материалы и методы

Проведено макро- и микроскопическое исследование вен полового члена, полученных при аутопсии умерших от различных заболеваний, в анамнезе которых не было сведений об операциях на органах малого таза или половом члене.

Одну часть материала ( $n = 51$ ) для исследования получили путем микропрепарирования ГДВ и ПДВ с оптическим увеличением (очки-лупы с увеличением в 3,5 раза, Surgitel, США). Получены венозные стволы ГДВ полового члена от ретрокоронарного сплетения до пенопубикального угла, ПДВ – от крайней плоти до подкожной клетчатки передней брюшной стенки. Измеряли длину вены, продольно вскрывали ее просвет, визуально оценивали наличие клапано-подобных структур, фотографировали вену со стороны интимы. Венозный ствол рассекали на фрагменты длиной около 2 см. Проводили стандартную гистологическую подготовку, получая гистологические препараты вен в продольном направлении.

Вторую часть материала для исследования получали путем поперечного иссечения фрагмента кавернозного тела длиной не более 1 см сразу за подвешивающей связкой (*lig. suspensorium penis superficiale*). Изучены фрагменты поперечного среза 103 кавернозных тел. Использовали окраску гематоксилином и эозином, фуксином и пикрофуксином, по Маллори.

Использовали методы описательной статистики: рассчитывали среднее значение ( $\mu$ ) и стандартное от-

клонение ( $\sigma$ ). Применяли стандартное программное обеспечение Microsoft Excel 2010.

### Результаты

В 1-й группе образцов ГДВ была представлена 1 стволом в 47 (92,2 %) случаях, 2 ствола ГДВ выявлены в 4 (7,8 %) случаях. Длина венозного ствола при выделении вен в продольном направлении варьировала от 9 до 18 см, составив в среднем 13,1 см. Выявляли до 5 клапанов в каждом венозном стволе, всего обнаружены клапаны в 47 (92,2 %) из 51 образца. При этом получили фотографии 82 клапанов. Следует отметить, что констатировали наличие клапана только при его морфологическом подтверждении. Проанализировано около 668 см ГДВ, т.е. 1 клапан приходится на 8,1 см ГДВ. Лишь в 4 (7,8 %) случаях нами не выявлены какие-либо клапанные структуры при макро- и микроскопическом исследовании ГДВ (табл. 1).

Проведено исследование ПДВ полового члена человека (16 образцов). При этом выявили клапаны в 12 (75 %) случаях. Всего с целью выявления клапанов изучено 195 см ПДВ и получены изображения 17 клапанов. Таким образом, 1 клапан встречался на 11,5 см длины данной вены (табл. 1).

Из 103 проанализированных поперечных срезов кавернозных тел в 8 случаях нами выявлены 2 ствола ГДВ на расстоянии 0–2 см от поддерживающей связки – около 7,8 %. Таким образом, из 154 наблюдений в продольном и поперечном направлении в 12 (7,8 %) случаях ГДВ была представлена 2 стволами. Отметим, что, как правило, имело место деление ствола ГДВ в проксимальных отделах полового члена. При этом во всех случаях удвоения вен выявлены клапаны в обоих венозных стволах. Клапаны в ГДВ на поперечном срезе, таким образом, выявлены в 39 (38 %) случаев,

**Таблица 1.** Характеристика выявленных клапанов глубокой и поверхностной дорсальных вен полового члена в продольном сечении

**Table 1.** Characteristics of the identified valves of the deep and superficial dorsal veins of the penis in the longitudinal cross section

Исследуемая вена Studied vein	Длина венозного ствола, см Length of the venous trunk, cm		Общее число выявленных клапанов Total number of identified valves	Частота встречаемости клапанов, абс. (%) Frequency of valve occurrence, abs. (%)	Количество клапанов в 1 наблюдении Number of valves in 1 observation		Общая длина исследованных вен, см Total length of studied veins, cm	Длина вены в расчете на 1 клапан, см Vein length per 1 valve, cm
	min–max	$\mu \pm \sigma$			min–max	$\mu \pm \sigma$		
Глубокая дорсальная вена ( $n = 51$ ) Deep dorsal vein ( $n = 51$ )	9–18	13,1 $\pm$ 1,9	82	47 (92,2)	0–5	1,7 $\pm$ 0,8	668	8,1
Поверхностная дорсальная вена ( $n = 16$ ) Superficial dorsal vein ( $n = 16$ )	7–24	12,2 $\pm$ 4,7	17	12 (75,0)	0–3	1,3 $\pm$ 0,9	195	11,5
<i>Всего</i> <i>Total</i>	–	–	99	–	–	–	863	8,7

**Таблица 2.** Количество клапанов, выявленных в глубокой дорсальной вене полового члена и ее коммуникантах на поперечном срезе кавернозного тела

**Table 2.** Number of identified valves of the deep dorsal vein of the penis and their communicates in the transverse cross section of the cavernous body

Сосуд Vessel	Количество выявленных клапанов Number of identified valves
Глубокая дорсальная вена Deep dorsal vein	47
Огибающие вены полового члена Circumflex vein of the penis	31
Вены-перфоранты белочной оболочки Perforating veins of the tunica albuginea	8
Парауретральные вены Paraurethral veins	3
Венулы Venules	2
<i>Всего</i> <i>Total</i>	<i>91</i>

т. е. это довольно постоянные структуры для этой локализации. Предполагаем, что они выполняют функцию остиальных клапанов.

Если ГДВ выявлена в каждом наблюдении, то огибающие вены, вены-перфоранты белочной оболочки и более мелкие венозные сосуды обнаруживались нами случайно. Тем не менее мы регулярно наблюдали клапаны в огибающих венах, венах-перфорантах белочной оболочки, парауретральных венах и венулах полового члена (табл. 2).

Таким образом, с учетом выявленных 82 клапанов ГДВ и 17 клапанов ПДВ, а также 91 клапана, полученного в поперечном сечении кавернозных тел, нами были зафиксированы и проанализированы изображения 190 клапанов вен, относящихся к поверхностной венозной системе полового члена.

Как правило, клапаны ГДВ представлены 2 створками, обеспечивающими полное перекрытие ретроградного кровотока по ним (рис. 1а). При этом клапаны имеют типичное строение. В них отчетливо определяется клапанный валик – основание клапана. Мощные пучки коллагеновых и мышечных волокон переходят и вплетаются в коллагеновый каркас средней оболочки. От клапанного валика отходят 2 створки, или паруса клапана. Они представлены коллагеновыми волокнами и имеют минимальную толщину. При этом длина створки клапана в несколько раз превышает толщину клапанного валика и толщину самой створки (рис. 1б). Благодаря этому створки клапана не оказывают сопротивления движению крови в одном направлении, а при смене направления кровотока они быстро и надежно блокируют его.

Тщательный анализ полученного материала с предварительной маркировкой вен перед подготовкой к гистологическому анализу позволяет констати-

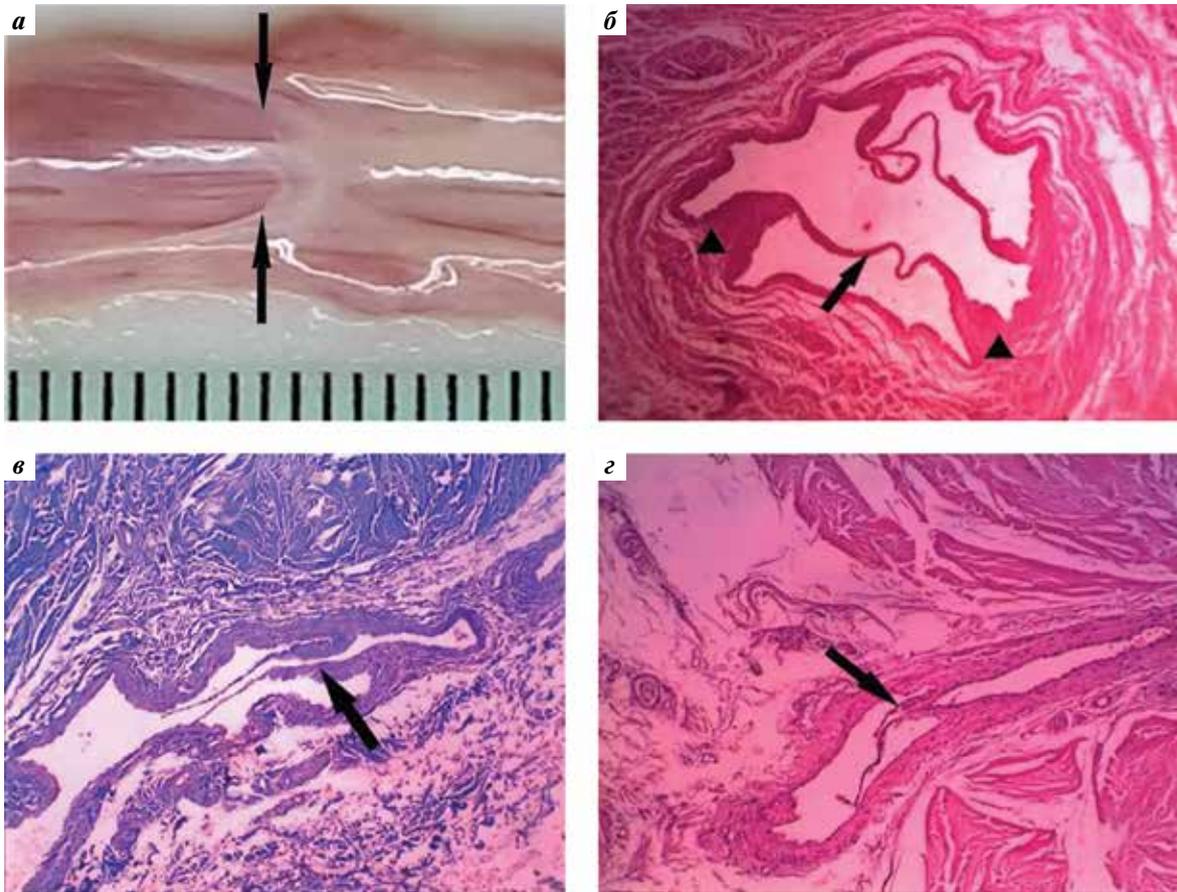
ровать наличие однонаправленного кровотока по ГДВ и ПДВ от кавернозной ткани в систему нижней полой вены. Более того, клапаны огибающих вен и вен-перфорантов белочной оболочки также ориентированы на обеспечение оттока крови из кавернозных тел и препятствуют венозному кровотоку по направлению к ним (рис. 1в, г). Строение клапанов ГДВ и ПДВ принципиально не отличается (рис. 2). В 1 наблюдении при выделении венозного ствола полового члена отмечено прямое сообщение ГДВ с ПДВ. Фактически оба сосуда представляли единый венозный ствол.

Средняя оболочка вены (*tunica media*) имеет 2 слоя: внутренний циркулярный и наружный продольный. Основание клапана также представлено 2 слоями мышечных волокон, лежащих в перекрещивающихся друг с другом плоскостях, что придает основанию клапана дополнительную прочность (рис. 2). Сторона клапана, обращенная к току крови, покрыта эндотелием, имеющим уплощенную форму. На поверхности, обращенной к синусу, эндотелий более высокий, полигональной формы.

В адвентиции, представленной соединительной тканью, определяются крупные артериальные и венозные сосуды, а также многочисленные нервные стволы. Клапаны выявлены нами также в *vasa vasorum* ГДВ, а также в мелких парауретральных венах и венулах.

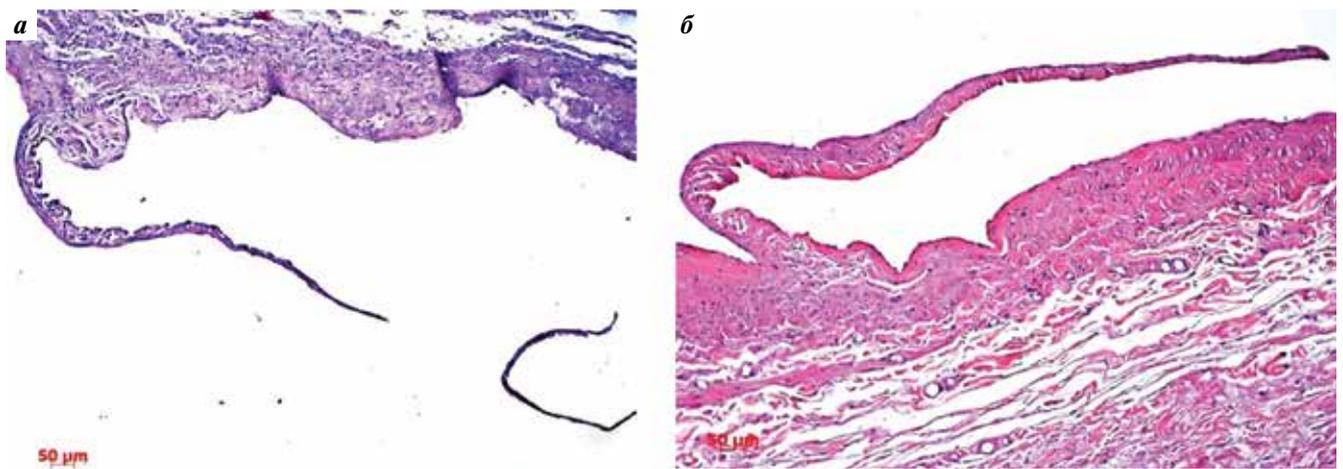
#### Обсуждение

Изучение венозной системы полового члена тесно связано с проблемой эректильной дисфункции. Удвоение ГДВ полового члена, выявленное нами в 7,8 % наблюдений, было констатировано и ранее [4, 5]. Тем не менее чаще при анатомическом описании вен полового члена исследователи описывают ГДВ как



**Рис. 1.** Клапаны глубокой дорсальной вены полового члена (а, б), огибающей вены (в) и вены-перфоранта белочной оболочки (г): а – макрофотография со стороны интимы. Отчетливо виден клапан с двумя полудлунными створками (стрелки) (внизу линейка с ценой деления 1 мм); б – поперечный срез. Клапан с мощными валиками (треугольники), тонкими створками (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 50$ ; в – поперечный срез. Клапан (стрелка). Окраска фуксином и пикрофуксином.  $\times 50$ ; г – поперечный срез. Клапан (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 50$

**Fig. 1.** Valves of the deep dorsal vein of the penis (а, б), circumflex vein (в) and perforating vein of the tunica albuginea (г): а – macrophotograph from the intima side. A valve with two semilunar cusps (arrows) is clearly visible (a scale with 1 mm increment is shown at the bottom); б – transverse cross section. A valve with large folds (triangles), thin cusps (arrow). Hematoxylin and eosin staining.  $\times 50$ ; в – transverse cross section. Valve (arrow). Fuchsin and picrofuchsin staining.  $\times 50$ ; г – transverse cross section. Valve (arrow). Hematoxylin and eosin staining.  $\times 50$



**Рис. 2.** Клапаны глубокой (а) и поверхностной (б) дорсальной вен полового члена, продольные срезы. Окраска гематоксилином и эозином. Клапаны имеют хорошо развитый валик, коллагеновые и гладкомышечные волокна которого вплетены в среднюю оболочку стенки вен

**Fig. 2.** Valves of the deep (а) and superficial (б) dorsal veins of the penis, longitudinal cross sections. Hematoxylin and eosin staining. Valves have well-developed folds with their collagen and smooth-muscle fibers interweaved into the middle layer of the veins



одиноким сосудом. Наличие дополнительного или аномально расположенного венозного ствола может быть одной из причин неудовлетворительных результатов при попытках остановки кровотока по ГДВ при веногенной эректильной дисфункции [22]. Хирургам необходимо помнить об этом.

Ряд авторов на основании результатов исследований венозной системы различными методами подчеркивает важную роль венозной системы в поддержании эрекции [23, 24]. Под веногенной эректильной дисфункцией понимают ускоренный отток из кавернозных тел, препятствующий сохранению высокого интракорпорального давления и эрекции. Заполнение вен полового члена в начале эрекции является следствием усиления кровотока. Следующая за этим фаза тумесценции сопровождается повышением интракавернозного давления, что способствует сдавлению подболобочного венозного сплетения. Следовательно, вторым важным условием полноценной эректильной функции можно считать интактность кавернозной ткани — сосудисто-эндотелия и гладких миоцитов. Данное представление опирается на исследования клинического материала и эксперименты на животных с моделированием веногенной эректильной дисфункции [25, 26]. Достаточная упругость белочной оболочки является третьим фактором, необходимым для стойкой эрекции. Как известно, белочная оболочка имеет двухслойное строение. Вены-перфоранты, проходящие через нее, по мере усиления тумесценции сдавливаются между внутренним циркулярным и наружным продольным слоем белочной оболочки, что также направлено на прекращение оттока крови и развитие эрекции. Упругость снижается с возрастом [27] и при ряде патологических состояний [28]. Выявленные нами клапаны в венах-перфорантах и огибающих венах, венах подболобочного сплетения формируют однонаправленный кровоток, препятствуя венозному стазу. Эрекция — это не венозный застой, а активный физиологический процесс. Недостаточная эффективность редуцирующей венозной хирургии при веногенной эректильной дисфункции свидетельствует о том, что данный подход нельзя считать патогенетическим. Редукция венозного оттока лишь в определенной мере может улучшать работу веноокклюзионного механизма, но не может полностью его заменить.

Существует точка зрения, согласно которой при сексуальной стимуляции растет давление в простатическом венозном сплетении, а сокращение вен простатического сплетения способствует нагнетанию венозной крови по системе вен полового члена [20]. Авторы рассматривают это обстоятельство как важный фактор развития и поддержания эрекции. Но они

не учитывают наличие клапанов в венозной системе полового члена. Полученные нами результаты свидетельствуют о невозможности полноценной реализации такого механизма. Клапаны препятствуют ретроградному кровотоку из простатического сплетения к кавернозным телам. В то же время само по себе наличие клапанов в поверхностной венозной системе полового члена препятствует заполнению кавернозных тел венозной кровью, что защищает ткани от гипоксии. Полученные нами данные, безусловно, согласуются с общей концепцией венозной гемодинамики [29]. Более того, они подтверждают пассивную роль вен в развитии и поддержании эрекции.

Обращает на себя внимание то, что строение самой ГДВ полового члена различается на разных участках. На тыльной поверхности полового члена вена находится между белочной оболочкой и фасцией Бака и не имеет плотных контактов с окружающими тканями. Это позволяет ей участвовать в регуляции кровотока, меняя свой диаметр, что и происходит во время перехода из состояния физиологического покоя в фазу эрекции и обратно. В то же время под лонным сочленением ГДВ окружена соединительной тканью как футляром, что резко снижает ее сократительную способность. В более ранних морфологических исследованиях ГДВ выявлено наличие своеобразного футляра в области лонного сочленения, рассматриваемого авторами как сфинктер ГДВ [30], участвующий в регуляции венозного кровотока по ГДВ. Выявленный в 38 % наших наблюдений клапан сразу под подвешивающей связкой, по нашему мнению, может играть роль остиального клапана и участвовать в регуляции венозной гемодинамики. Таким образом, венозная система играет важную роль в поддержании эрекции, являясь неотъемлемой частью кровообращения кавернозных тел, но выполняет несколько пассивную функцию в этом активном физиологическом процессе, возможно, за счет изменения диаметра вен. Для ответа на этот и другие вопросы требуются дополнительные исследования с применением функциональных и визуализирующих методов.

#### **Заключение**

Вены полового члена: ГДВ, ПДВ, а также огибающие вены полового члена, вены-перфоранты и внутриорганные венулы — имеют выраженную систему клапанов, обеспечивающую однонаправленный венозный отток из кавернозных тел полового члена. Наше исследование подтверждает пассивную роль вен в развитии и поддержании эрекции и соответствует современным представлениям о веногенной эректильной дисфункции.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Hsieh C.H., Liu S.P., Hsu G.L. et al. Advances in understanding of mammalian penile evolution, human penile anatomy and human erection physiology: clinical implications for physicians and surgeons. *Med Sci Monit* 2012;18(7):118–25. DOI: 10.12659/msm.883201.
2. Hsu G.L., Hung Y.P., Tsai M.H. et al. The venous drainage of the corpora cavernosa in the human penis. *Arab J Urol* 2013;11(4):384–91. DOI: 10.1016/j.aju.2013.04.002.
3. Beddouche A., Ouaziz H., Zougaghi S. et al. [Deep dorsal penile vein thrombosis revealing Behcet's disease (In French)]. *Pan Afr Med J* 2016;24:17. DOI: 10.11604/pamj.2016.24.17.9309.
4. Гайворонский И.В., Мазуренко Р.Г. Вариантная анатомия венозного русла полового члена взрослого человека. *Морфология* 2012;141(1):47–51. [Gaivoronskiy I.V., Mazurenko R.G. Variant anatomy of penile venous vascular bed in adult man. *Morfologiya = Morphology* 2012;141(1):47–51. (In Russ.)].
5. Околокулак Е.С., Волчкевич Д.А. Конституциональная изменчивость сосудов полового члена человека. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2003;(2):38–41. [Okolokulak E.S., Volchkevich D.A. Constitutional variability of vessels of the penis of man. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Grodno State Medical University* 2003;(2):38–41. (In Russ.)].
6. Virag R., Paul J.F. New classification of anomalous venous drainage using caverno-computed tomography in men with erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011;8(5):1439–44. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2011.02226.x.
7. Патент на изобретение № 2574577/20.01.2015. Бюл. № 4. Стрелков А.Н., Котанс С.Я., Аристархов В.Г. Способ хирургического лечения эректильной дисфункции, обусловленной патологическим венозным дренажом по глубокой дорсальной вене полового члена. Доступно по: [https://patents.s3.yandex.net/RU2574577C1\\_20160210.pdf](https://patents.s3.yandex.net/RU2574577C1_20160210.pdf). [Patent RUS № 2574577/20.01.2015. Bull. № 4. Strelkov A.N., Kotans S.J., Aristarkhov V.G. Method for surgical management of erectile dysfunction caused by pathological venous drainage along deep dorsal vein of penis. Available at: [https://patents.s3.yandex.net/RU2574577C1\\_20160210.pdf](https://patents.s3.yandex.net/RU2574577C1_20160210.pdf). (In Russ.)].
8. Zhang B., Chen J., Xiao H. et al. Treatment of penile deep dorsal venous leakage of erectile dysfunction by embedding the deep dorsal vein of the penis: a single center experience with 17 patients. *J Sex Med* 2009;6(5):1467–73. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2008.01080.x.
9. Lee D., Lewis R., Rotem E., Ulbrandt A. Bilateral external and internal pudendal veins embolization treatment for venogenic erectile dysfunction. *Radiol Case Rep* 2016;12(1):92–6. DOI: 10.1016/j.radcr.2016.11.002.
10. Rebonato A., Auci A., Sanguinetti F. et al. Embolization of the periprostatic venous plexus for erectile dysfunction resulting from venous leakage. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(6):866–72. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.01.015.
11. Диагностика и лечение веногенной эректильной дисфункции. Под ред. Д.Г. Курбатова. М.: Медпрактика-М, 2017. 256 с. [Diagnosis and treatment of venogenic erectile dysfunction. Ed. by D.G. Kurbatov. Moscow: Medpraktika-M, 2017. 256 p. (In Russ.)].
12. Gao Q.Q., Chen J.H., Chen Y. et al. Dynamic infusion cavernosometry and cavernosography for classifying venous erectile dysfunction and its significance for individual treatment. *Chin Med J(Engl)* 2019;132(4):405–10. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000099.
13. Hatzimouratidis K., Giuliano F., Moncada I. et al. Male sexual dysfunction. EAU guidelines 2019. Available at: <https://uroweb.org/guideline/male-sexual-dysfunction>.
14. Isidori A.M., Giannusso B., Corona G., Verze P. Diagnostic and therapeutic workup of erectile dysfunction: results from a Delphi Consensus of andrology experts. *Sex Med* 2019;7(3):292–302. DOI: 10.1016/j.esxm.2019.04.001.
15. Sohn M., Hatzinger M., Goldstein I., Krishnamurti S. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *Sex Med* 2013;10:172–9. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02997.x.
16. Herwig R., Kamel A., Shabsigh R. Erectile dysfunction and cavernous veno-occlusive disease. *J Men's Health* 2019;15:12–9. DOI: 10.22374/jomh.v15i2.67.
17. Xu C.C., Pan Y.N., Tang Y.F. et al. Comprehensive assessment of cavernosography with 320-row dynamic volume CT versus conventional cavernosography in erectile dysfunction patients caused by venous leakage. *Biosci Rep* 2017;37(3). DOI: 10.1042/BSR20170112.
18. Ye T., Li J., Li L., Yang L. Computed tomography cavernosography combined with volume rendering to observe venous leakage in young patients with erectile dysfunction. *Br J Radiol* 2018;91(1091):20180118. DOI: 10.1259/bjr.20180118.
19. Cavallini G., Maretta C. Unreliability of the duplex scan in diagnosing corporeal venous occlusive disease in young healthy men with erectile deficiency. *Urology* 2018;113:91–8. DOI: 10.1016/j.urology.2017.11.005.
20. Крупин В.Н., Власов В.В. Роль венозной гемодинамики в механизме эрекции полового члена. Современные технологии в медицине 2010;(4):107–10. [Krupin V.N., Vlasov V.V. Role of a venous hemodynamics in a mechanism of penis erection. *Sovremennyye tehnologii v meditsine = Modern Technologies in Medicine* 2010;(4):107–10. (In Russ.)].
21. Садовников В.И., Филиппов В.В., Сандриков В.А. и др. Венозная система полового члена. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2005;9:63–8. [Sadovnikov B.I., Filippov V.V., Sandrikov V.A. et al. Venous system of penis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova = Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2005;(9):63–8. (In Russ.)].
22. Hallerstrom M., von Stempel C.B., Raheem A., Walkden M. Abnormal deep dorsal vein resulting in veno-occlusive erectile dysfunction. *BMJ Case Rep* 2018;2018: bcr2017223496. DOI: 10.1136/bcr-2017-223496.
23. Hsieh C.H., Wang C.J., Hsu G.L. et al. Penile veins play a pivotal role in erection: The haemodynamic evidence. *Int J Androl* 2005;28(2):88–92. DOI: 10.1111/j.1365-2605.2005.00497.x.
24. Hsu G.L., Hung Y.P., Tsai M.H. et al. Penile veins are the principal component in erectile rigidity: a study of penile venous stripping on defrosted human cadavers. *J Androl* 2012;33(6):1176–85. DOI: 10.2164/jandrol.112.016865.
25. Жуков О.Б., Зубарев А.Р., Кульченко Н.Г. Ультразвуковые параметры и морфологические критерии веноокклюзивной эректильной дисфункции при возрастном андрогеном дефиците. *Андрология и генитальная хирургия* 2009;(1):39–43. [Zhukov O.B., Zubarev A.R., Kulchenko N.G. Ultrasound's parameters and morphological criteria's venoocclusive erectile dysfunction of patients with late onset hypogonadism. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2009;(1):39–43. (In Russ.)].
26. Park J., Son H., Chai J.S. et al. Chronic administration of LIMK2 inhibitors alleviates cavernosal veno-occlusive dysfunction through suppression of cavernosal fibrosis in a rat model of erectile dysfunction after cavernosal nerve injury. *PLoS One* 2019;14(3):e0213586. DOI: 10.1371/journal.pone.0213586.

27. Стрелков А.Н., Астраханцев А.Ф., Улитенко А.И. Возрастные морфо-функциональные изменения белочной оболочки и сосудов полового члена человека. *Технологии живых систем* 2019;(3):38–46. [Strelkov A.N., Astrakhantsev A.F., Ulitenko A.I. Age-related morpho-functional changes of the tunica albuginea and blood vessels of the penis of a man. *Technologii zhivikh system = Technologies of Living Systems* 2019;(3):38–46. (In Russ.)]. DOI: 10.18127/j20700997-201903-03.
28. Hsieh C.H., Huang Y.P., Tsai M.H. et al. Tunical outer layer plays an essential role in penile veno-occlusive mechanism evidenced from electrocautery effects to the corpora cavernosa in defrosted human cadavers. *Urology* 2015;86(6):1129–35. DOI: 10.1016/j.urology.2015.07.054.
29. Трушков П.В. Трактат о венозном клапане человека. Киров, 2006. 120 с. [Trushkov P.V. Treatise on the human venous valve. Kirov, 2006. 120 p. (In Russ.)].
30. Casey W.C., Woods R.W. Anatomy and histology of penile deep dorsal vein: venous cushions and proximal “sphincter”. *Urology* 1982;19(3):284–6. DOI: 10.1016/0090-4295(82)90500-3.

#### Вклад авторов

А.Н. Стрелков: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, статистическая обработка данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

А.Ф. Астраханцев: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи;

С.В. Снегур: сбор и обработка данных.

#### Authors' contributions

A.N. Strelkov: developing the research idea and design, obtaining the data, statistical analysis, data analysis and interpretation, article writing;

A.F. Astrakhantsev: data analysis and interpretation, article writing;

S.V. Snegur: obtaining the data.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

А.Н. Стрелков / A.N. Strelkov: <https://orcid.org/0000-0003-1761-0529>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

#### Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Областной клинической больницы (г. Рязань) (протокол № 2 от 04.03.2013).

#### Compliance with principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Ryazan Regional Clinical Hospital (protocol No. 2 of 04.03.2013).



## Исследование клеток Сертоли и сперматогенных клеток крыс при экспериментально индуцированном метаболическом синдроме и проведении бальнеофизиотерапии

О.Л. Коломиец<sup>1</sup>, Е.Е. Брагина<sup>2,3</sup>, А.А. Кашинцова<sup>1</sup>, В.Е. Спангенберг<sup>1</sup>, Л.А. Никулина<sup>4</sup>,  
Л.В. Михайлик<sup>4</sup>, Ю.Н. Королев<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН; Россия, 119991 Москва, ГСП-1, ул. Губкина, 3;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Медико-генетический научный центр»; Россия, 115522 Москва, ул. Москворечье, 1;

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского ФГБОУ «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 115522 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 40;

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; Россия, 121099 Москва, ул. Новый Арбат, 32

**Контакты:** Оксана Леонидовна Коломиец [olkolomiets@mail.ru](mailto:olkolomiets@mail.ru)

**Введение.** Метаболический синдром (МС) может быть причиной нарушения сперматогенеза и ухудшения параметров спермограммы. Однако механизмы влияния МС на формирующиеся сперматогенные клетки остаются неясными. Сложность этой актуальной проблемы андрологии и репродуктологии и противоречивость опубликованных данных свидетельствуют о целесообразности использования экспериментальных моделей МС для ее решения.

**Цель исследования** — изучение особенностей течения профазы I мейоза и активности процессов фагоцитоза и аутофагии в клетках Сертоли крыс с экспериментально вызванным МС и при проведении лечебно-профилактических процедур во время развития экспериментального МС.

**Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 12 половозрелых самцах крыс. Животные были разделены на 3 равные группы: 1-я группа — самцы, рацион питания которых был стандартным; 2-я группа — самцы, рацион которых в течение 60 сут характеризовался высоким содержанием жира и фруктозы; 3-я группа — самцы, получавшие сульфатные минеральные воды и подвергавшиеся воздействию низкоинтенсивного электромагнитного излучения сверхвысокой частоты. Клетки семенников исследовали с помощью световой и трансмиссионной электронной микроскопии. Впервые у животных с МС проведено иммуноцитохимическое исследование особенностей синапсиса хромосом в профазе I мейоза на основе анализа распластанных синаптонемных комплексов мейотических хромосом и иммуноцитохимического анализа клеток Сертоли и клеток сперматогенного ряда в препаратах давленных клеток семенных канальцев. Для статистической обработки данных использовали параметрический *t*-критерий Стьюдента и непараметрический *U*-критерий Манна–Уитни.

**Результаты.** В результате гистологического исследования структуры семенных канальцев животных 3 групп выявлено статистически значимое снижение индекса сперматогенеза во 2-й и 3-й группах по сравнению с контролем. Иммуноморфологически в распластанных ядрах первичных сперматоцитов крыс 2-й и 3-й групп обнаружены нарушения архитектоники ядер, формирование фрагментов синаптонемных комплексов, а также многочисленных включений, окрашивающихся антителами к белку SCP3. Признаки пахитенного ареста выявлены в 40–50 % ядер сперматоцитов у крыс 2-й группы. При исследовании препаратов давленных клеток семенных канальцев крыс 2-й и 3-й групп в цитоплазме клеток Сертоли обнаружены следы фагоцитированных синаптонемных комплексов, что доказано с помощью окрашивания антителами к белку SCP3. Таким образом, получены доказательства фагоцитоза дегенерирующих первичных сперматоцитов клетками Сертоли. В клетках Сертоли, сперматоцитах и сперматиде обнаружено множество аутофагосом, маркером которых является белок LC3B. Наличие аутофагосом в клетках Сертоли и клетках сперматогенного ряда у животных этих 2 групп подтверждено и при электронной микроскопии. У самцов крыс 2-й группы выявлены значительные нарушения в структуре пахитенных ядер. В цитоплазме клеток Сертоли и сперматиде крыс 2-й группы выявлены липидные капли, многочисленные фаголизосомы, содержащие клеточный детрит. Обнаружено повреждение структуры и фагоцитоз митохондрий в клетках Сертоли и сперматоцитах. Аутофагия в клетках Сертоли и клетках сперматогенного ряда была наиболее ярко выражена у животных 3-й группы.

**Заключение.** У самцов крыс с экспериментальным МС выявлены значительные нарушения в структуре ядер мейотических клеток, высокое содержание первичных сперматоцитов с признаками пахитенного ареста. Полученные результаты согласуются с данными других авторов, сообщавших о снижении количества сперматозоидов в эпидидмисах крыс и мышей при моделировании МС. Предполагается, что активация аутофагии является важным фактором поддержки жизнеспособности клеток Сертоли и половых клеток в стрессовых ситуациях, в том числе при МС. По-видимому, аутофагия выступает как адаптивный механизм, обеспечивающий удаление остатков апоптических сперматогенных клеток, подвергшихся селекции в результате развития МС.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, сперматогенез, мейоз, синаптонемный комплекс, сперматоциты, сперматиды, клетки Сертоли, аутофагия, сульфатные минеральные воды, низкоинтенсивное электромагнитное излучение сверхвысокой частоты

**Для цитирования:** Коломиец О.Л., Брагина Е.Е., Кашинцова А.А. и др. Исследование клеток Сертоли и сперматогенных клеток крыс при экспериментально индуцированном метаболическом синдроме и проведении бальнеофизиотерапии. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):76–88.

## Study of Sertoli cells and spermatogenic cells in rats with experimentally induced metabolic syndrome and after balneophysiotherapy

O.L. Kolomiets<sup>1</sup>, E.E. Bragina<sup>2,3</sup>, A.A. Kashintsova<sup>1</sup>, V.E. Spangenberg<sup>1</sup>, L.A. Nikulina<sup>4</sup>, L.V. Mikhailik<sup>4</sup>, Yu.N. Korolev<sup>4</sup>

<sup>1</sup>N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences; 3 Gubkina St., GSP-1, Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

<sup>3</sup>A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University; Bld. 40, 1 Leninskie Gory, Moscow 119992, Russia;

<sup>4</sup>National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Ministry of Health of Russia;

32 Novy Arbat St., Moscow 121099, Russia

**Introduction.** Metabolic syndrome (MS) can cause impaired spermatogenesis and a decrease in sperm counts. However, the details of the effect of MS on developing spermatogenic cells remain unclear. Difficulties in solving this problem, the inconsistency of published clinical data, indicate the advisability of using experimental models to solve this urgent problem of andrology and reproductology.

**The study objective** is to describe to investigate the specifics of the course of meiotic prophase I and the activity of the processes of phagocytosis and autophagy in Sertoli cells of rats with experimentally induced MS and in the course of therapeutic and prophylactic procedures during the development of experimental MS.

**Materials and methods.** The animals were divided into three groups, each of which included four sexually mature male rats: 1<sup>st</sup> group – males fed a standard diet; 2<sup>nd</sup> group – males receiving a diet high in fat and fructose for 60 days; 3<sup>rd</sup> group – males with MS receiving sulphate mineral waters therapy, low-intensity ultrahigh frequency electromagnetic radiation therapy. Testicular cells were examined using light and transmission electron microscopy. For the first time in animals with MS, an immunocytochemical study of the peculiarities of chromosome synapsis in prophase I of meiosis was carried out on the basis of analysis of spread synaptonemal complexes of meiotic chromosomes and immunocytochemical analysis of Sertoli cells and spermatogenic cells in squashed preparations of seminiferous tubules. The parametric Student's *t*-test and the nonparametric Mann–Whitney *U*-test were used for statistical data processing.

**Results.** As a result of a histological study of the structure of the seminiferous tubules of animals of three groups, a statistically significant decrease in the indices of the spermatogenesis index in 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups compared to the control was revealed. Immunomorphologically, in the spread nuclei of primary spermatocytes of rats of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups, violations of the architectonics of nuclei, the formation of synaptonemal complexes fragments and circular synaptonemal complexes, numerous atypical inclusions were found. Signs of pachytene arrest were found in 40–50 % of spermatocyte nuclei. In the study of squashed cells preparations of the seminiferous tubules of rats of the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> groups, signs of phagocytosed synaptonemal complexes were found in the cytoplasm of Sertoli cells, which were confirmed using antibodies to the SCP3 protein. Thus, evidence for the phagocytosis of degenerating primary spermatocytes by Sertoli cells has been obtained. In Sertoli cells, spermatocytes and spermatids, many autophagosomes are found, using LC3B protein marker. The presence of autophagosomes in Sertoli cells and spermatogenic cells in animals of these two groups was also confirmed by electron microscopy. In male rats of the 2<sup>nd</sup> group, significant disturbances in the structure of the pachytene nuclei were revealed. In the cytoplasm of Sertoli cells and spermatids of rats of the 2<sup>nd</sup> group, lipid droplets, numerous phagolysosomes containing cell detritus were revealed. Structural damage and phagocytosis of mitochondria were found in Sertoli cells and spermatocytes. Autophagy in Sertoli cells were most distinctive in animals of the 3<sup>rd</sup> group.

**Conclusion.** In male rats with experimental MS, significant disturbances in the structure of the nuclei of meiotic cells, a high content of primary spermatocytes with signs of pachytene arrest were revealed. The results obtained are in good agreement with the data of other authors, who revealed a decrease in the number of spermatozoa in the epididymis of rats and mice when modeling MS. It is assumed that the activation of autophagy is an important factor in supporting the viability of Sertoli cells and supporting the viability of germ cells in stressful situations, including MS. Apparently, autophagy is an adaptive mechanism that removes the remnants of apoptotic spermatogenic cells that are selected as a result of MS development.

**Key words:** metabolic syndrome, spermatogenesis, meiosis, synaptonemal complex, spermatocytes of spermatids, Sertoli cells, autophagy, sulphate mineral waters, low-intensity ultrahigh frequency electromagnetic radiation

**For citation:** Kolomiets O.L., Bragina E.E., Kashintsova A.A. et al. Study of Sertoli cells and spermatogenic cells in rats with experimentally induced metabolic syndrome and after balneophysiotherapy. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):76–88. (In Russ.).

### Введение

Метаболический синдром (МС) – комплекс метаболических нарушений, который включает как минимум 3 компонента: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и дислипидемию. Высокая распространенность МС, в том числе среди лиц репродуктивного возраста, рассматривается как фактор риска нарушения

фертильности [1]. Внимание к проблеме влияния МС и ожирения на мужскую фертильность заметно возросло в середине 90-х годов прошлого века, когда было выявлено прогрессивное ухудшение количественных и качественных параметров спермограммы во многих регионах мира. Как причины этого явления рассматривались инфекционные заболевания, широкое



применение в быту хлорсодержащих органических веществ, прием лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков, вредные привычки, ожирение [1, 2].

Актуальность проблемы влияния МС и ожирения на фертильность мужчин связана с высокой частотой бесплодия, которое диагностируют, по разным данным, в 10–15 % пар репродуктивного возраста. При этом приблизительно в 50 % случаев репродуктивные неудачи обусловлены мужским бесплодием, а у 20 % пациентов причину бесплодия установить не удается [3].

Следует подчеркнуть, что ожирение выявляют у 34 % пациентов репродуктивных клиник, а увеличение индекса массы тела – у 40 % [4]. Известно также, что ожирение у мужчин может отрицательно влиять не только на фертильность, но и на результаты использования вспомогательных репродуктивных технологий [5].

К настоящему времени проблеме связи между ожирением и нарушением сперматогенеза посвящено множество публикаций, причем исследования выполнены на больших когортах пациентов. Одни авторы обнаруживают связь между ожирением и ухудшением качества сперматозоидов у мужчин [5–7]. Так, L.M. Davidson и соавт. показали, что ожирение приводит к изменению основных параметров спермограммы и структуры хроматина сперматозоидов. Эти авторы предположили, что избыток жировой ткани нарушает соотношение тестостерона и эстрогена, а снижение выработки тестостерона, в свою очередь, вызывает гомеостатическое разрушение инсулина и нарушение взаимодействия глобулина, связывающего половые гормоны, лептина и ингибина В [7]. Однако A.A. MacDonald и соавт. на основании метаанализа данных 6800 пациентов с ожирением пришли к заключению об отсутствии связи между ожирением и нарушением основных параметров эякулята [8].

Очевидно, противоречия при оценке роли МС и ожирения в возникновении нарушений сперматогенеза могут объясняться наличием в анамнезе пациентов травм, вирусных и бактериальных инфекций, влиянием их терапии, а также воздействием факторов окружающей среды, особенностей образа жизни, вредных привычек, носительством трудно выявляемых мейотических мутаций. Ввиду этого особый интерес вызывает возможность создания экспериментальной модели МС и исследования его влияния на сперматогенез в эксперименте на животных.

Интересно, что R.M. Viguera-Villaseñor и соавт. не обнаружили изменений тестикулярной ткани у крыс с ожирением, вызванным диетой с высоким содержанием жиров, но установили увеличение количества апоптотических сперматозоидов в просвете эпидидимиса [9]. M.D. Gómez-Elías и соавт. также не выявили изменений морфологии сперматозоидов и нарушений акросомной реакции у самцов мышей с экспериментально вызванным МС, однако обнаружили уменьше-

ние количества сперматозоидов [1]. По мнению этих авторов, нарушение фертильности у пациентов с ожирением, выявляемое в клинических исследованиях, может быть результатом совокупного влияния экологических и/или генетических факторов [1].

Вместе с тем известно, что уменьшение количества сперматозоидов может быть связано и с активной селекцией их предшественников на разных стадиях сперматогенеза, в том числе селекцией сперматоцитов с нарушениями архитектоники ядер и синапсиса гомологичных хромосом [10].

Особый интерес в условиях развития МС, несомненно, представляет взаимодействие клеток сперматогенного ряда с клетками Сертоли, с которыми они связаны на всем пути дифференцировки от сперматогониев до зрелых сперматид и продвижения от базального компартмента стенки извитого канальца до апикального. Клетки Сертоли играют ключевую роль в контроле сперматогенеза. Их функции заключаются в обеспечении структурной поддержки и питания развивающихся половых клеток, их самообновления и дифференцировки, селекции и фагоцитоза и аутофагии дегенерирующих половых клеток, высвобождения зрелых сперматид из стенки канальца. Однако механизмы селекции сперматогенных клеток в условиях развития МС, влияние МС на диплоидные клетки семенника (сперматогонии и сперматоциты) остаются неясными, так же как и особенности взаимодействия сперматоцитов с клетками Сертоли.

Известно, что как в клетках Сертоли, так и в гаплоидных незрелых половых клетках аутофагия является одним из важнейших механизмов спермиогенеза и может усиливаться в ответ на действие различных факторов. Поэтому в настоящем исследовании особое внимание было уделено выявлению признаков аутофагии в диплоидных и гаплоидных клетках семенного канальца у животных с МС, в том числе после его терапии.

**Целью** настоящего исследования стало комплексное изучение особенностей разных этапов сперматогенеза у самцов крыс в условиях формирования МС и у самцов крыс с экспериментальным МС, получавших сульфатные минеральные воды (МВ) и подвергнутых воздействию низкоинтенсивного электромагнитного излучения сверхвысокой частоты (ЭМИ СВЧ) в качестве лечебно-профилактических средств.

Актуальность исследования мейоза у животных с экспериментально смоделированным МС продиктована тем, что мейоз является хромосомной основой репродукции, а ошибки в прохождении его этапов могут приводить к аресту мейоза, формированию анеуплоидных половых клеток и/или бесплодию.

#### **Материалы и методы**

Работа выполнена на 12 нелинейных крысах-самцах массой 180–200 г. Все животные были разделены

на 3 равные группы. В 1-ю группу (контрольную) включены интактные крысы, получавшие стандартный корм в обычном количестве; во 2-ю группу – крысы, питание которых было высококалорийным, с высоким содержанием насыщенных жиров и углеводов (с добавлением 20 % маргарина к стандартному корму и 20 % раствора фруктозы в качестве питья); в 3-ю группу – крысы, питание которых было аналогично питанию крыс 2-й группы, но при этом они получали питьевую сульфатную МВ и подвергались воздействию низкоинтенсивного ЭМИ СВЧ.

Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к раствору фруктозы и обогащенному жиром корму (2-я и 3-я группы), водопроводной воде и стандартному корму (1-я группа).

Питьевую сульфатную МВ вводили крысам ежедневно внутривентрально 1 раз в день через иглу с оливой на конце. Введение начинали на 12-й день от начала моделирования МС, курс состоял из 22 процедур.

Низкоинтенсивному ЭМИ СВЧ (курс из 12 процедур) крыс подвергали после завершения курса МВ. Ежедневно воздействовали ЭМИ СВЧ на поясничную область в зоне проекции надпочечников с помощью аппарата «Акватон-2» (плотность потока мощности 1 мкВт/см<sup>2</sup>, частота около 1000 МГц). Облучение проводили с расстояния 2–3 см от поверхности кожи.

Животных выводили из эксперимента путем дисклокации шейных позвонков на следующий день после окончания курса процедур. Продолжительность эксперимента составляла 60 дней.

Эксперимент выполнен в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приложение к приказу Минздрава СССР от 12.08.1977 № 755) и требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных (Страсбург, 1986).

В первую очередь было проведено гистологическое исследование ткани семенников как подопытных, так и контрольных самцов крыс. Исследование включало иммуно-цитохимический анализ тотальных препаратов синаптонемных комплексов (СК) в распластанных ядрах сперматоцитов I порядка. СК – специфическая только для профазы I мейоза структура ядра сперматоцита, которая формируется между 2 синаптирующими гомологичными хромосомами. СК формируется между гомологами вдоль всего мейотического бивалента и служит каркасом для прохождения ключевых событий профазы I мейоза – формирования двунитевых разрывов ДНК (double strand breaks), их репарации, синапсиса, кроссинговера. Структура СК является признанным индикатором нарушений мейоза у животных и человека [11, 12]. Кроме того, проведено иммуноцитохимическое и электронно-микроскопическое исследование клеток Сертоли и гаплоидных клеток сперматогенного ряда с особым вниманием к процес-

сам фагоцитоза и аутофагии в них у животных с МС, в том числе подвергнутых терапии с использованием МВ и низкоинтенсивного ЭМИ СВЧ. Такая терапия способна оказывать общезащитное, антиоксидантное и цитопротекторное действие [13–16]. Предполагалось, что сочетанное действие этих факторов может оказать адаптогенное влияние на процессы сперматогенеза в условиях развития МС. Воздействие ЭМИ СВЧ рассматривается как профилактическое средство при действии ряда патогенных факторов на организм человека и животных [16].

**Светооптическое исследование.** Семенники фиксировали в жидкости Буэна, заключали в парафин, срезы окрашивали гематоксилином Эрлиха с докраской эозином. Для оценки состояния сперматогенеза подсчитывали 100 извитых семенных канальцев (ИСК) с различным количеством генераций половых клеток (от 4 до 0). Индекс сперматогенеза оценивали по определенной доли (в %) ИСК с различным числом генераций половых клеток [17]. Для статистической обработки данных использовали параметрический t-критерий Стьюдента.

**Электронно-микроскопическое исследование клеток семенных канальцев.** Кусочки ткани семенника фиксировали в 2,5 % растворе глутарового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере (рН 7,2), постфиксировали в 1 % осмиевой кислоте и заливали в эпон. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме Ultracut III (Reichert, Германия) с помощью алмазного ножа (Diatome, Швейцария), контрастировали цитратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM 1400 (JEOL, Япония).

Проводили **иммуноцитохимическое исследование** препаратов распластанных ядер первичных сперматоцитов и препаратов давленных клеток семенных канальцев. Препараты распластанных ядер получали по методу J. Navarro и соавт. [18] в собственной модификации [19]. Препараты давленных клеток семенных канальцев получали по методу J. Page и соавт. [20].

В работе использованы следующие **первичные антитела**: мышинные IgG к белку латеральных элементов СК SCP3 (Abcam, ab97672) (в разведении 1 : 100) или кроличьи IgG к белку SCP3 (Abcam, ab15903) (в разведении 1 : 250); мышинные IgG к маркеру участков хроматина с незавершенной репарацией двунитевых разрывов ДНК и незавершенным синапсисом хромосом – гистону  $\gamma$ H2AX (Abcam, ab26350); куриные антитела к виментину (ThermoFisher, PA1-10003) (в разведении 1 : 1000); кроличьи IgG к белку LC3B – маркеру аутофагосом (Abcam, ab48394) (в разведении 1 : 250).

В качестве **вторичных антител** использовали: бычьи IgG против IgG кролика, конъюгированные с FITC; козы антитела к IgG мыши, конъюгированные с AlexaFluor 555 или с FITC; куриные антитела к IgG кролика, конъюгированные с AlexaFluor 594; козы антитела к IgG курицы, конъюгированные с AlexaFluor 488.

Иммуноокрашивание препаратов проводили по методу P.V. Moens, W.C. Earnshaw [21]. Препараты инкубировали с первичными антителами при +4° С в течение ночи; промывали в 3 сменах натрий-фосфатного буфера. Далее наносили вторичные антитела и инкубировали препараты в течение 2–3 ч при +37° С. Препараты промывали в натрий-фосфатном буфере и заключали в среду Vectashield (Vector Laboratories, США), содержащую флюоресцирующий голубой краситель DAPI, избирательно окрашивающий ДНК. На иммуноокрашенных препаратах каждую клетку фотографировали, записывали нониус. В некоторых случаях проводили 2-й и 3-й раунды иммуноокрашивания.

Препараты анализировали с помощью универсального флюоресцентного микроскопа Axio Imager D1 (Carl Zeiss, Германия), соответствующего стандарту IC2S-оптики, оборудованного объективами Plan-Neofluar (40× и 100×), ртутной лампой НВО, черно-белой CCD-камерой накопления сигнала AxioCam HRm/Rev. 2 (Carl Zeiss, Германия), набором комбинированных фильтров для флюорохромов, имеющего выход на компьютер (Fujitsu-Siemens Technology Solutions, Германия). Документирование фотоизображений выполняли с помощью программы Axiovision Rel. 4.6. Изображения обрабатывали в программе Adobe Photoshop CS6 (Adobe Systems, США).

## Результаты

**1. Светооптическое исследование.** Высококалорийная диета не привела к увеличению массы тела крыс, однако наблюдалась тенденция к увеличению массы семенников (табл. 1).

При морфометрическом исследовании процесса сперматогенеза животных 2-й группы, содержащихся на высококалорийной диете, было установлено, что количество ИСК с 4 генерациями клеток уменьшилось на 14,6 % ( $p = 0,05$ ), при этом количество ИСК с 3 генерациями по сравнению с контролем, наоборот, увеличилось (табл. 2). Следовательно, происходило нарушение баланса между ИСК с 4 и 3 генерациями, что

**Таблица 1.** Масса тела и семенников крыс с метаболическим синдромом, в том числе при применении терапии минеральными водами и низкоинтенсивным электромагнитным излучением сверхвысокой частоты

**Table 1.** Body weight and testes weight in rats with experimentally induced metabolic syndrome, during balneotherapy and exposure to low-intensity ultrahigh frequency electromagnetic radiation

Группа Group	Масса тела, г Body weight, g	Масса семенников на 100 г массы тела, мг Testes weight per 100 g of body weight, mg
1	343,2 ± 12,7	1011,2 ± 55,3
2	343,1 ± 31,1	1046,7 ± 80,9
3	330,1 ± 13,5	964,5 ± 40,1

может указывать на замедление (нарушение) процессов спермиогенеза. При этом следует отметить, что ИСК с 2 и 1 генерацией клеток, т. е. с меньшим содержанием клеток, не наблюдалось. Выявленные сдвиги привели к отчетливому снижению индекса сперматогенеза. При терапии МВ + ЭМИ СВЧ число ИСК с 4 генерациями и индекс сперматогенеза у животных 3-й группы были близки к показателям контроля (табл. 2). Вместе с тем статистически значимых сдвигов по сравнению с показателями крыс 2-й группы не обнаружено, по-видимому, в связи с большим разбросом полученных данных. Кроме того, в этой группе отмечено повышенное число слушенных клеток в просвете канальцев, что может свидетельствовать о слабой их сцепленности между собой.

**2.1. Иммуноцитохимическое исследование распластанных ядер первичных сперматоцитов крыс 1-й группы (контрольной).** Исследование распластанных ядер первичных сперматоцитов животных 1-й группы выявило типичную динамику формирования СК от стадии лептотены до стадии ранней пахитены. На стадии лептотены в ядрах сперматоцитов формировались осевые элементы мейотических хромосом, которые хорошо видны при окрашивании антителами к белку SCP3 — основному белку осевых элементов хромосом и латеральных элементов СК.

Динамику репарации запрограммированных разрывов ДНК при движении клеток от стадии лептотены к стадии диплотены отражает результат окрашивания антителами к фосфорилированному гистону  $\gamma$ H2AX — маркеру участков хроматина, содержащих двунитевые разрывы ДНК. На стадии лептотены антитела к гистону  $\gamma$ H2AX окрашивают весь хроматин, при продвижении к стадии зиготены происходит синапсис гомологичных хромосом, сопровождающийся репарацией двунитевых разрывов ДНК и формированием СК. В местах завершения синапсиса и, следовательно, завершения репарации двунитевых разрывов ДНК гистон  $\gamma$ H2AX отсутствует. На стадии пахитены, когда синапсис аутосом полностью завершен, гистон  $\gamma$ H2AX виден только на асинаптированных осевых элементах хромосом полового (XY) бивалента (рис. 1а). На стадии диплотены аутосомы десинаптируют, половой бивалент смещается на периферию распластанного ядра, формируя типичное половое тельце (рис. 1б). Однако в 16 % ядер сперматоцитов выявлена ассоциация полового бивалента с аутосомами. В единичных ядрах обнаружены мелкие включения.

**2.2. Иммуноцитохимическое исследование препаратов давленных клеток семенных канальцев крыс 1-й группы (контрольной).** Основной задачей такого исследования был анализ активности процессов фагоцитоза и аутофагии в клетках Сертоли в норме и в условиях эксперимента. У самцов 1-й группы не выявлено признаков дегенерации сперматоцитов и их остатков

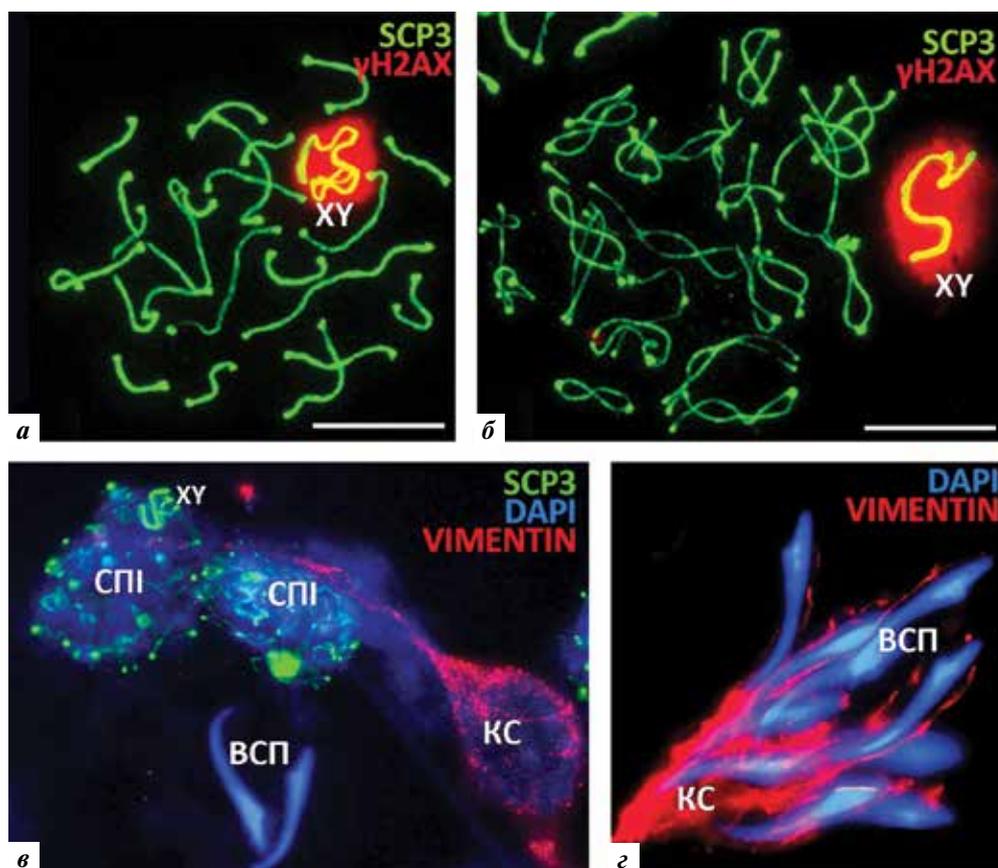
**Таблица 2.** Результаты светооптического исследования срезов семенных канальцев крыс с метаболическим синдромом, в том числе при применении терапии минеральными водами и низкоинтенсивным электромагнитным излучением сверхвысокой частоты

**Table 2.** Results of a light-optical study of seminal tubules sections in rats with experimentally induced metabolic syndrome, during balneotherapy and exposure to low-intensity ultrahigh frequency electromagnetic radiation

Группа Group	Количество извитых семенных канальцев, % The number of convoluted seminiferous tubules, %		Число слуш- ваний Squamous cells number	Индекс сперма- тогенеза Spermatogenesis index	Среднее количество клеток Сертоли на 1 извитый каналец Average number of Sertoli cells per 1 convoluted tubule
	с 4 генерациями with 4 generations	с 3 генерациями with 3 generations			
1	68,70 ± 3,19	31,30 ± 3,19	5,80 ± 3,50	3,69 ± 0,03	6,43 ± 0,21
2	58,70 ± 2,10*	41,30 ± 2,10*	2,30 ± 0,42	3,59 ± 0,02*	7,30 ± 0,38
3	71,00 ± 5,04	29,00 ± 5,04	12,70 ± 7,10	3,71 ± 0,05	8,67 ± 0,71**

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с контролем.

\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  compared to the control.



**Рис. 1.** Иммуноцитохимическое исследование распластанных ядер первичных сперматоцитов (СПИ) (а, б) и давленных клеток семенных канальцев (в, г) крыс 1-й группы (контрольной): а – пахитена. Аутосомы полностью синаптированы и формируют 20 синаптомных комплексов (СК-бивалентов). Половые хромосомы (X и Y) соединены конец в конец. Хроматин X- и Y-хромосом неактивирован; б – диплотена. Асинapsis латеральных элементов СК. Половой бивалент (XY) формирует типичное половое тельце и занимает периферическое положение в ядре. Препараты окрашены антителами к основному белку осевых элементов хромосом и СК SCP3 (зеленый) и фосфорилированному гистону  $\gamma$ H2AX (красный); в, г – сперматоциты I порядка (СПИ), клетки Сертоли (КС), половой бивалент (XY), вытянутые сперматиды (ВСП). Препараты окрашены антителами к виментину – белку промежуточных филаментов (красный), белку SCP3 (зеленый). Сигналы SCP3 не выявлены в клетках Сертоли. Хроматин окрашен DAPI (синий). Масштабный отрезок 1 мкм

**Fig. 1.** Immunocytochemical study of spreading nuclei of primary spermatocytes (СПИ) (а, б) and squash seminiferous tubule cells (в, г) of control animals (1<sup>st</sup> group): а – pachytene. Autosomes are completely synapsed and form 20 synaptonemal complexes bivalents. The sex chromosomes (X and Y) are connected end-to-end. Chromatin of XY chromosomes is inactivated; б – diplotene. Asynapsis of the lateral elements of the synaptonemal complexes. The sexual bivalent forms a typical genital sex body and occupies a peripheral position in the nucleus. The preparations were stained with antibodies to the basic protein of the axial elements of chromosomes and synaptonemal complexes SCP3 (green) and phosphorylated histone  $\gamma$ H2AX (red); в, г – primary spermatocytes (СПИ), Sertoli cells (КС); sex bivalent (XY), elongated spermatids (ВСП). The preparations were stained with antibodies to vimentin, a protein of intermediate filaments (red) in the cytoplasm of Sertoli cells. Synaptonemal complexes in the nuclei of spermatocytes are stained with antibodies to the SCP3 protein (green). SCP3 signals were not detected in Sertoli cells. Chromatin is stained with DAPI dye (blue). Bar 1  $\mu$ m

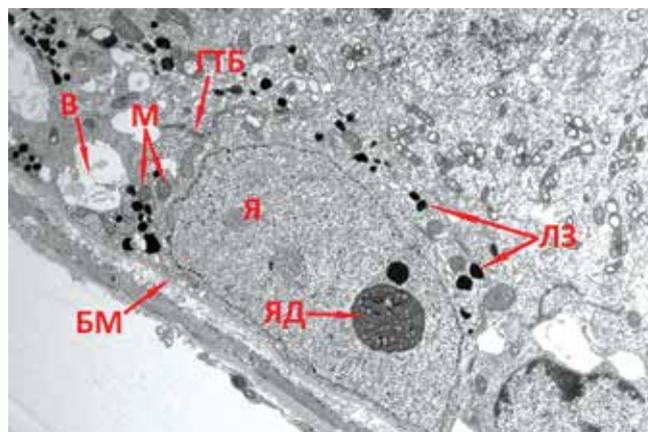
в фагосомах в клетках Сертоли. Не выявлено признаков аутофагии ни в клетках Сертоли, ни в сперматоцитах (рис. 1в, г).

**2.3. Электронно-микроскопическое исследование клеток семенных канальцев крыс 1-й группы (контрольной).** Ультраструктура клеток семенных канальцев крыс 1-й группы имеет типичную морфологию. Клетки Сертоли лежат на базальной мембране, уплощенные ядра содержат диффузный хроматин, ядрышко с типичной морфологией, состоящее из фибриллярного центра, компактного гранулярного компонента и ретикулярного компонента. В цитоплазме выявляются митохондрии, лизосомы, вакуоли, единичные аутофагосомы. Выявляются специализированные контакты между клетками Сертоли, являющиеся компонентом гематотестикулярного барьера (рис. 2). Незрелые половые клетки (сперматогонии, сперматоциты) имеют обычную ультраструктуру [22].

**3.1. Иммуноцитохимическое исследование распластанных ядер первичных сперматоцитов крыс 2-й группы.** У животных этой группы не выявлено отклонений в формировании осевых элементов хромосом на стадиях лептотены и зиготены. Однако на стадии пахитены обнаружены значительные нарушения в архитектонике ядер. В ядрах сперматоцитов выявлены множественные включения различной формы (рис. 3а–в). Причем в одних ядрах преобладали крупные включения округлой (или каплевидной) формы (рис. 3а, б), в других – вытянутые структуры, расположенные вдоль СК (рис. 3б). Встречались и единичные мелкие кольцеобразные включения (рис. 3в). Все перечисленные включения интенсивно связывались с антителами к основному белку СК SCP3, что осложняло идентификацию половых (XY) бивалентов и выявление их связи с аутосомами (рис. 3б). Но в среднем в 40 % ядер сперматоцитов такие ассоциации были выявлены (рис. 3а, в).

**3.2. Иммуноцитохимическое исследование препаратов давленных клеток семенных канальцев крыс 2-й группы** выявило фрагменты дегенерирующих ядер сперматоцитов I порядка (рис. 3д), причем часть из них видна в фагосомах клеток Сертоли, где они обнаруживаются при иммуноокрашивании антителами к белку SCP3 (рис. 3ж). В цитоплазме клеток Сертоли обнаруживается множество аутофагосом, маркером которых является белок LC3В (рис. 3е, ж). Следует отметить, что аутофагосомы выявляются как в сперматоцитах, так и в сперматидеях (рис. 3з). У самцов 1-й группы такие структуры не выявлялись.

**3.3. Электронно-микроскопическое исследование клеток семенных канальцев крыс 2-й группы.** Данные ультраструктурного исследования подтверждают результаты иммуноцитохимического. В цитоплазме клеток Сертоли семенников крыс с МС обнаруживаются многочисленные фаголизосомы, содержащие клеточный детрит (рис. 4а). Так как при иммуноокрашивании



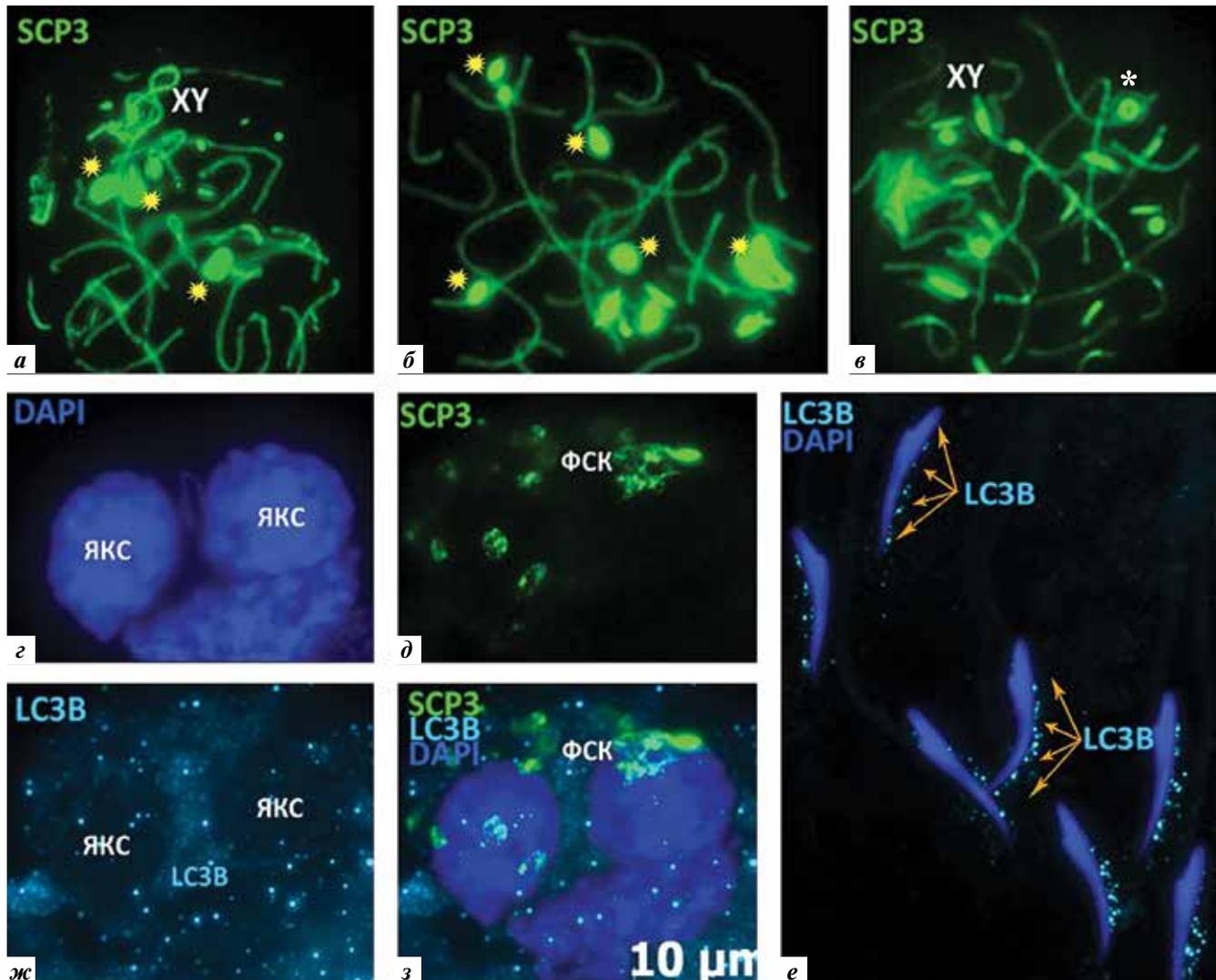
**Рис. 2.** Ультраструктура клеток семенного канальца крысы 1-й группы. Клетка Сертоли лежит на базальной мембране (БМ), ядро (Я) содержит ядрышко (ЯД), в цитоплазме – многочисленные митохондрии (М), лизосомы с электронно-плотным содержимым (ЛЗ) и вакуоли (В). ГТБ – специализированные контакты гематотестикулярного барьера. Масштабный отрезок 10 нм

**Fig. 2.** The ultrastructure of the seminiferous tubule cells of the control rat (1<sup>st</sup> group). The Sertoli cell lies on the basement membrane (БМ), the nucleus (Я) contains the nucleolus (ЯД), in the cytoplasm there are numerous mitochondria (М), lysosomes with electron-dense contents (ЛЗ) and vacuoles (В). ГТБ – specialized contacts of the blood-testicular barrier. Bar 10 nm

в фаголизосомах выявляются фрагменты СК, это, вероятно, фагоцитированные сперматоциты. В структуре базальной мембраны, гематотестикулярного барьера и митохондрий не обнаружено отклонений по сравнению с результатами исследования клеток животных 1-й группы. В цитоплазме клеток Сертоли выявлено большое количество липидных включений и лизосом. Аутофагосомы обнаружены в цитоплазме клеток Сертоли и сперматоцитов и имеют характерную морфологию – фрагмент цитоплазмы, окруженный двойной мембраной (рис. 4б). В цитоплазме клеток Сертоли выявлены также фагофоры – двумембранные незамкнутые образования, предшественники аутофагосом.

**4.1. Иммуноцитохимическое исследование распластанных ядер первичных сперматоцитов крыс 3-й группы** выявило множественные нарушения в структуре СК почти во всех пахитенных ядрах. Но они, как правило, они были мельче, чем в сперматоцитах животных 2-й группы. Причем в одних ядрах преобладали многогранные или палочковидные включения (рис. 5а), в других – мелкие кольцеобразные включения (рис. 5б). Встречались и включения, имеющие сетчатое строение. Независимо от формы все они интенсивно окрашивались антителами к белку SCP3. Также следует отметить наличие в ядрах фрагментов СК и ассоциаций XY-бивалента с аутосомами (рис. 5а, б).

**4.2. Иммуноцитохимическое исследование клеток семенных канальцев крыс 3-й группы.** У животных 3-й группы обнаружена значительная активация аутофагии как в диплоидных клетках – сперматоцитах (рис. 5е)



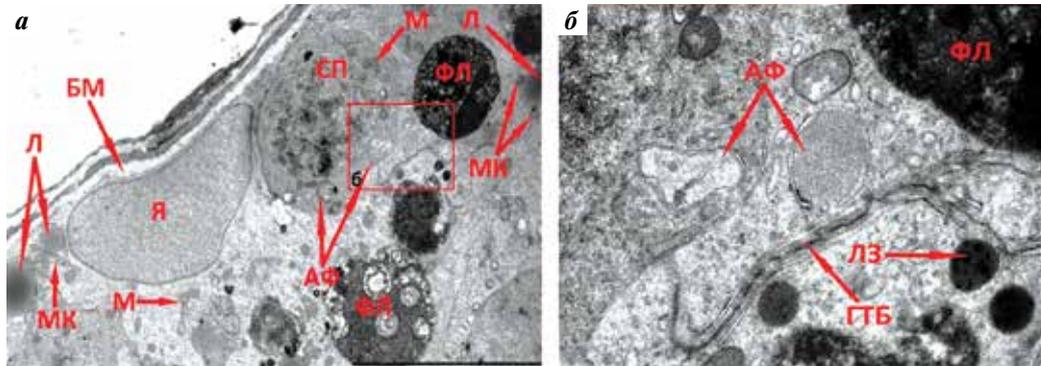
**Рис. 3.** Иммуноморфологическое исследование клеток семенных канальцев крысы, содержащейся на высококалорийной диете (2-й группы): а–в – распластанные ядра первичных сперматоцитов крысы; а, б – в ядрах сперматоцитов, распластанных на стадии пахитены, видны множественные атипичные включения, окрашивающиеся антителами к белку синаптонемных комплексов (СК) SCP3 (желтые звездочки), фрагменты СК; в – кольцеобразная структура в ядре сперматоцита (белая звездочка). На рис. «а» и «в» половые (XY) биваленты ассоциируют с аутосомами; г–з – препараты клеток семенных канальцев крысы, окрашенные антителами к белкам SCP3 (зеленый) и белку LC3B (голубой). Хроматин окрашен DAPI (синий); г – ядра клеток Сертоли (ЯКС) окрашены DAPI; д – фрагменты СК (ФСК), окрашенные антителами к белку SCP3 (зеленый); е – при окрашивании антителами к белку LC3B (голубой) выявлено множество аутофагосом в клетках Сертоли; ж – совмещение рис. «д» и «е»; з – аутофагосомы в цитоплазме удлиненных сперматид (оранжевые стрелки). Масштабный отрезок 1 мкм

**Fig. 3.** Immunomorphological study of seminiferous tubule cells of rats kept on a high-calorie diet (2<sup>nd</sup> group): а–в – spread nuclei of primary rat spermatocytes; а, б – in the nuclei of spermatocytes spread out at the pachytene stage, multiple atypical inclusions are visible, immunostaining with antibodies to the CK protein SCP3 (yellow asterisks), fragments of CK; в – an annular structure in the nucleus of a spermatocyte (white asterisk). In fig. “а” and “в”, sex (XY) bivalents are associated with autosomes; г–з – preparations of cells of seminiferous tubules of rats. The preparations are stained with antibodies to SCP3 (green) and LCP3 (blue) proteins. Chromatin is stained with DAPI (blue); г – Sertoli cell nuclei (ЯКС) were stained with DAPI dye; д – fragments of synaptonemal complexes (ФСК), stained with antibodies to the SCP3 protein (green); е – immunostaining of the preparation with antibodies to the LC3B protein (blue) reveals many autophagosomes in Sertoli cells; ж – combination and images of fig. “д” and “е”; з – autophagosomes in the cytoplasm of elongated spermatids (orange arrows). Bar 1 μm

и клетках Сертоли (5г), так и в гаплоидных – округлых и вытянутых сперматид (рис. 5ж, з) по сравнению с активностью аутофагии у животных 2-й группы. Плотность фокусов белка LC3B в клетках всех типов была гораздо выше, чем у животных 2-й группы (рис. 5г, е–з).

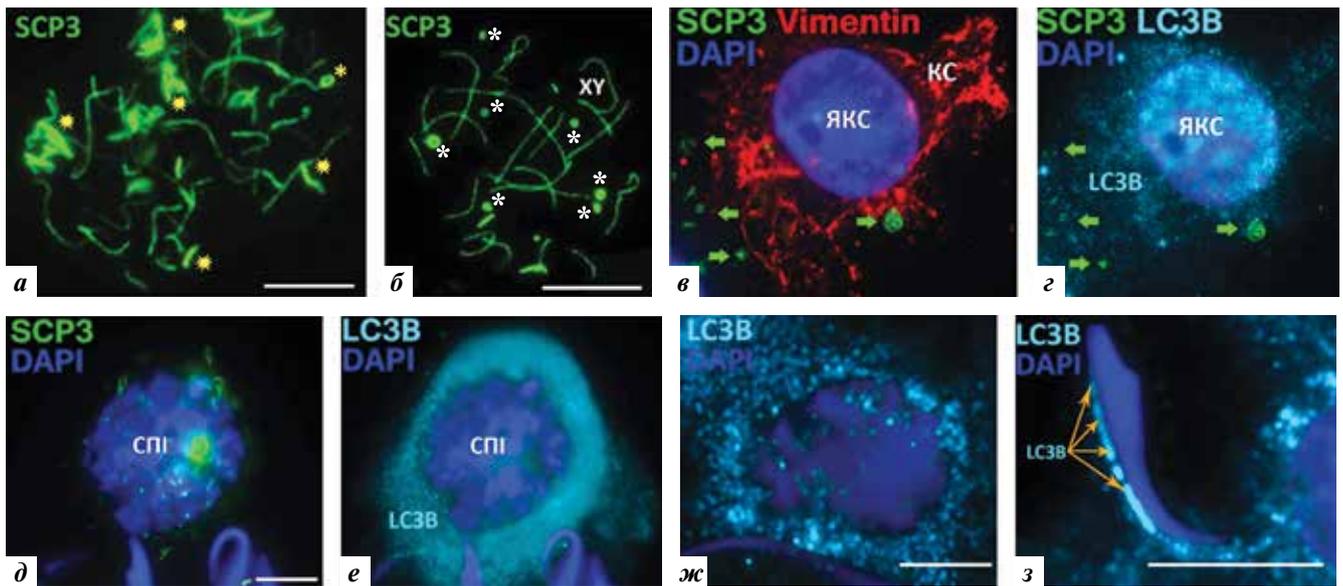
**4.3. Электронно-микроскопическое исследование клеток семенных канальцев крысы 3-й группы.** Клетки Сертоли и первичные сперматоциты у животных 3-й груп-

пы, как и соответствующие клетки животных 2-й группы, содержат большое количество фаголизосом, липидных капель и лизосом (рис. 5а, в). В цитоплазме клеток Сертоли и сперматоцитов выявлены аутофагосомы, фагофоры (рис. 5б). Базальная мембрана и гематотестикулярный барьер имеют типичное строение, не отличающееся от такового у интактных животных. Обращает на себя внимание повреждение митохондрий:



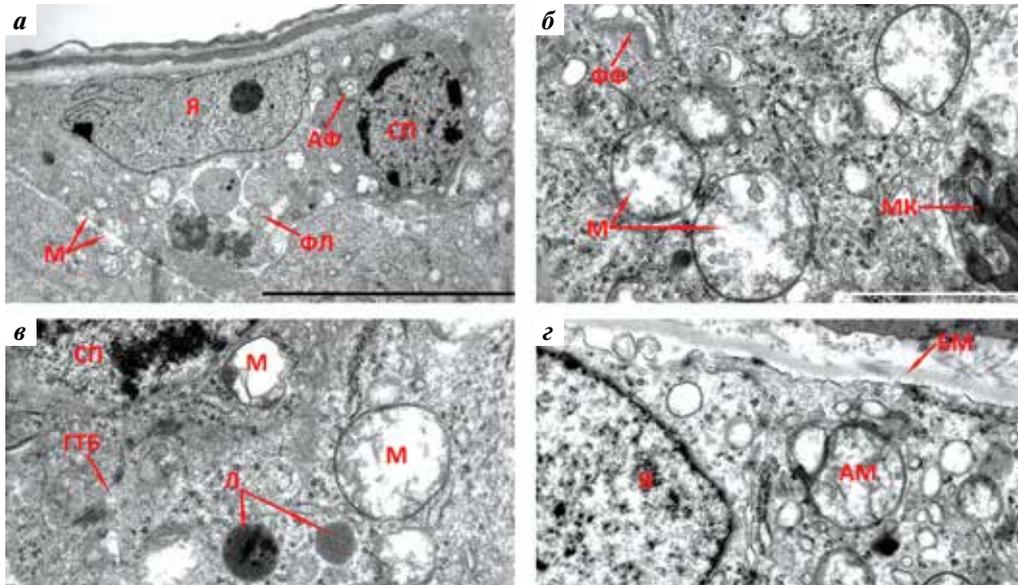
**Рис. 4.** Ультраструктура клеток семенных канальцев крысы, содержащейся на высококалорийной диете (2-й группы): а – в цитоплазме клетки Сертоли видно уплощенное ядро (Я), лежащее вблизи базальной мембраны (БМ), липидные капли (Л) и гигантские фаголизосомы (ФЛ). Митохондрии (М) лежат свободно в цитоплазме, часть митохондрий плотно примыкает к липидным каплям (МК). Аутофагосомы (АФ), представляющие собой фрагмент цитоплазмы, окруженный двойной мембраной, обнаружены в клетке Сертоли и в сперматоците (СП); б – фрагмент рис. «а» при большем увеличении. ГТБ – элемент гематотестикулярного барьера; ЛЗ – лизосомы. Масштабный отрезок 10 нм

**Fig. 4.** Ultrastructure of cells of seminiferous tubules of rats kept on a high-calorie diet (2<sup>nd</sup> group): а – in the cytoplasm of the Sertoli cell, a flattened nucleus (Я) is visible, lying near the basement membrane (БМ); lipid droplets (Л), and giant phagolysosomes (ФЛ). Mitochondria (М) lie freely in the cytoplasm; some mitochondria are tightly adjacent to lipid droplets (МК). Autophagosomes (АФ), which are a fragment of the cytoplasm surrounded by a double membrane, are found in the Sertoli cell and in the spermatocyte (СП); б – fragment of fig. “а” at higher magnification. ГТБ – an element of the blood-testicular barrier; ЛЗ – lysosomes. Bar 10 nm



**Рис. 5.** Иммуноцитохимическое исследование распластанных ядер первичных сперматоцитов (а, б) и давленных клеток семенных канальцев (в–з) крысы, содержащихся на высококалорийной диете, получавших минеральную воду и подвергавшихся воздействию электромагнитного излучения сверхвысокой частоты (3-я группа): а – пахитена. Атипичные структуры в ядре сперматоцита (желтые звездочки) и множественные фрагменты синаптомемных комплексов (СК), окрашенные антителами к белку SCP3 (зеленый); б – пахитена. Множественные кольцеобразные структуры (белые звездочки), окрашенные антителами к белку SCP3 (зеленый). XY – половой СК-бивалент; в – в цитоплазме клеток Сертоли (КС) среди филаментов, окрашенных антителами к виментину (красный) видны фрагменты СК (зеленые стрелки), окрашенные антителами к белку SCP3 (зеленый). ЯКС – ядро клетки Сертоли; г – та же клетка, что и на рис. «в». Множество аутофагосом в цитоплазме клеток Сертоли, окрашенных антителами к белку LC3B; д – ядро давленого первичного сперматоцита (СП), в котором видны остатки СК; е – та же клетка, что на рис. «д». Высокая плотность аутофагосом, маркированных антителами к белку LC3B, в цитоплазме сперматоцита; ж – множество аутофагосом, окрашенных антителами к LC3B, в округлой сперматиде; з – аутофагосомы в цитоплазме удлинённой сперматиды. Хроматин окрашен DAPI (синий). Масштабный отрезок 1 мкм

**Fig. 5.** Immunocytochemical study of spreading nuclei of primary spermatocytes (а, б) and cells of squashed preparations of testicular tubules (в–з) obtained from rats kept on a high-calorie diet and receiving balneotherapy and exposure to low-intensity ultrahigh frequency electromagnetic radiation (3<sup>rd</sup> group): а – pachytene. Atypical structures in the nucleus of a spermatocyte (yellow asterisks) and multiple synaptonemal complexes (СК) fragments stained with antibodies to SCP3 (green); б – pachytene. Multiple ring-shaped structures (white asterisks), stained with antibodies to SCP3 protein (green). XY – sex SC bivalent; в – in the cytoplasm of Sertoli cells (КС), among the filaments stained with antibodies to vimentin (red), fragments of SC (green arrows) are visible, stained with antibodies to the SCP3 protein (green); г – the same cell as in fig. “в”. Many autophagosomes are seen in the cytoplasm of Sertoli cells, stained with antibodies to the LC3B protein; ЯКС – the nucleus of Sertoli cell; д – the nucleus of the squashed spermatocyte (СП), in the nucleus of which the remains of SC are visible; е – the same cell as in fig. “д”. High density of autophagosomes, marked with antibodies to the protein to the LC3B protein, in the cytoplasm of the spermatocyte; ж – multiple autophagosomes (LC3B) in a rounded spermatid. Autophagosomes in the cytoplasm of an elongated spermatid. Chromatin is stained with DAPI (blue). Bar 1 μm



**Рис. 6.** Электронная микроскопия клеток семенных канальцев крыс, содержащихся на высококалорийной диете, получавших минеральную воду и подвергавшихся воздействию электромагнитного излучения сверхвысокой частоты (3-я группа): а – в клетке Сертоли выявлены фаголизосомы (ФЛ), содержащие лизированные клетки. Аутофасосома (АФ) видна в сперматоците (СП). Я – ядро клетки Сертоли; М – митохондрии с электронно-прозрачным матриксом. Масштабный отрезок 10 нм; б – фрагмент цитоплазмы клетки Сертоли. Масштабный отрезок 2 нм; в – фаголизосоме выявлен конгломерат митохондрий (МК). Двумембранный серповидный фагофор – предшественник аутофасосомы – виден в цитоплазме клетки Сертоли; г – фрагмент цитоплазмы сперматоцита. В цитоплазме видны лизосомы (Л) и митохондрии, структура которых аналогична структуре митохондрий в клетке Сертоли. ГТБ – специализированные контакты гематотестикулярного барьера. Масштабный отрезок 2 нм; з – фрагмент цитоплазмы клетки Сертоли с митосомой (АМ) – аутофасосомой, окруженной двойной мембраной и содержащей поврежденную митохондрию. Масштабный отрезок 2 нм

**Fig. 6.** Electron microscopy of seminiferous tubule cells of rats kept on a high-calorie diet and receiving balneotherapy and exposure to low-intensity ultrahigh frequency electromagnetic radiation (3<sup>rd</sup> group): а – phagolysosomes (ФЛ) containing lysed cells were found in the Sertoli cell. Autophagosome (АФ) is visible in the spermatocyte (СП). Я – the nucleus of the Sertoli cell; М – mitochondria with an electron-transparent matrix. Bar 10 nm; б – fragment of the Sertoli cell cytoplasm of the A conglomerate of mitochondria (МК) is detected in phagolysosomes. The two-membrane sickle-shaped phagophore, the precursor of the autophagosome, is visible in the cytoplasm of the Sertoli cell. Bar 2 nm; в – fragment of the cytoplasm of the spermatocyte. In the cytoplasm, lysosomes (Л) and mitochondria are visible, the structure of which is similar to the structure of mitochondria in the Sertoli cell. ГТБ – specialized contacts of the blood-testicular barrier. Bar 2 nm; з – a fragment of the cytoplasm of the Sertoli cell with mitosome (АМ) – an autophagosome surrounded by a double membrane and containing damaged mitochondria. Bar 2 nm

они имеют округлую форму, электронно-прозрачный матрикс и лизированные кристы (рис. 5б). Поврежденные митохондрии обнаружены как в фаголизосомах (рис. 5б), так и в аутофасосомах (митосомах) (рис. 5з).

### Обсуждение

При электронно-микроскопическом и иммуноцитохимическом исследовании клеток семенных канальцев половозрелых крыс с экспериментально смоделированным МС выявлена активация процессов фагоцитоза, митофагии и аутофагии в клетках Сертоли, а также процесса аутофагии в первичных сперматоцитах, округлых и вытянутых сперматидях. После терапии МВ и ЭМИ СВЧ животных в условиях развития МС наблюдается еще большая активация этих процессов.

Аутофагия – это путь выживания клеток путем очистки от клеточных компонентов, поврежденных окислительным стрессом, перегрузки липидами. Аутофагия характеризуется образованием изолированных мембранами структур, которые охватывают область аутофасосом. Аутофасосомы сливаются с лизосомами, формируя фаголизосомы, содержимое которых переваривается лизосомальными ферментами [23]. Ауто-

фагическая элиминация поврежденных митохондрий (митофагия) является механизмом выживания при воздействии на клетки различных повреждающих агентов [24]. Поскольку клетки Сертоли играют центральную роль в выживании половых клеток, их гибель может привести к заметной утрате половых клеток и бесплодию [25]. Эффективность реакций аутофагии и митофагии помогает выживанию клеток Сертоли в условиях действия повреждающих факторов [26], обуславливая их устойчивость.

В настоящем исследовании выявлены значительные изменения митохондрий после действия ЭМИ СВЧ, которые выражались в просветлении матрикса и изменении формы митохондрий и разрушении крист. Возможно, этим объясняется активация аутофагии и митофагии после терапии. В то же время, как показано нами при изучении репаративных процессов в печени крыс с МС, при действии МВ и ЭМИ СВЧ в митохондриях гепатоцитов наблюдали, напротив, уплотнение матрикса и, следовательно, возрастание их биоэнергетического потенциала [27]. По-видимому, требуются различные режимы применения ЭМИ СВЧ для гепатоцитов и более чувствительной тестикулярной

ткани, что следует учитывать, разрабатывая методики физиотерапии.

Доказательства того, что именно первичные сперматоциты подвергаются деградации, а их фрагменты фагоцитируются клетками Сертоли, получены нами при иммуноокрашивании препаратов давленных клеток семенных канальцев. В таких препаратах в цитоплазме клеток Сертоли среди цитоплазматических филаментов, окрашенных антителами к виментину, отчетливо видны фагосомы, содержимое которых окрашивается антителами к белку SCP3 — основному белку осевых элементов мейотических хромосом и латеральных элементов сформированных СК. Дегенерация части первичных сперматоцитов на стадии пахитены хорошо объясняется тем, что в 39 % распластанных ядер первичных сперматоцитов выявляется ассоциация половых бивалентов с аутосомами и нарушение формирования структуры полового тельца. Известно, что это нарушение является маркером пахитенного ареста сперматоцитов. В результате ареста на стадии пахитены их дифференцировка прекращается и они вступают в апоптоз [28, 29]. Большое количество фаголизосом, содержащих клеточный детрит, скорее всего апоптотических клеток, подтверждает результаты иммунохимического окрашивания.

Достаточно критичным для продолжения дифференцировки сперматоцитов считается и нарушение архитектоники пахитенных ядер. Следует подчеркнуть, что в ядрах сперматоцитов наблюдалось формирование крупных включений разнообразной формы, в том числе кольцевых структур. Такие структуры окрашивались антителами к белку SCP3. У самцов 1-й (контрольной) группы такие структуры не выявлялись. Ассоциации полового бивалента с аутосомами встречались в 16 % пахитенных ядер. У крыс с МС ассоциация аутосом с XY-бивалентами обнаружена чаще — в 40–50 % ядер. У самцов с МС после терапии МВ + ЭМИ СВЧ крупные включения имели вид неправильных многоугольников, а количество кольцеобразных структур в ядрах сперматоцитов значительно возросло. Природа этих нарушений остается неясной. Следует подчеркнуть, что в ядрах клеток животных 3-й группы встречались фрагменты СК, что может приводить к формированию неполноценных половых клеток.

При этом у животных всех групп в ядрах сперматогониев и ранних сперматоцитов на стадиях лептотени-зиготены никаких нарушений обнаружить не удалось.

Иными словами, обновление пула сперматогенных клеток поддерживается у животных всех групп. Более того, по данным светомикроскопического исследования, количество ИСК у самцов 2-й и 3-й групп сохранялось на высоком уровне, а у самцов 3-й группы было больше, чем у животных 2-й группы и даже 1-й группы.

Естественно, возникает вопрос о механизмах, обеспечивающих парадоксально высокую сохранность сперматогенеза у животных с наиболее выраженными на стадии пахитены профазы I мейоза нарушениями. На основании полученных результатов мы вынуждены ограничиться предположением о том, что сохранение высокого индекса сперматогенеза может быть связано с высокой активностью аутофагии как в клетках Сертоли, так и в диплоидных и гаплоидных клетках сперматогенного ряда. Причем признаки аутофагии были наиболее ярко выражены в клетках Сертоли, сперматоцитах и сперматидеях именно у животных 3-й группы. В научной литературе имеются данные о высокой токсичности насыщенных жирных кислот для клеток Сертоли и активации в них программы апоптоза при экспериментально вызванном ожирении [30]. Аутофагия — это процесс переработки собственных компонентов клетки, поврежденных органелл, долгоживущих белков в аутофагосомах. Причем аутофагия может запускаться как компенсаторный механизм, поставляющий питание клетке из эндогенных источников, так и как механизм самоликвидации или выживания клетки в стрессовых условиях. В нормальной клетке с помощью аутофагии осуществляется обновление органелл.

Активация аутофагии в клетках Сертоли и сперматоцитах в ответ на действие самых разных повреждающих факторов описано на экспериментальных моделях [31].

### Заключение

Активация аутофагии может быть важной частью обеспечения жизнеспособности клеток Сертоли и поддержки жизнеспособности половых клеток в стрессовых ситуациях, в том числе и при МС. По-видимому, аутофагия является адаптивным механизмом, обеспечивающим удаление остатков апоптотических сперматогенных клеток, подвергшихся селекции в результате развития МС. Возможно, именно активация апоптоза и аутофагии, выявленная нами, объясняет данные других авторов, сообщивших о снижении количества сперматозоидов в эпидидимисах крыс и мышей при моделировании МС [1, 9].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Gómez-Eliás M.D., Rainero Cáceres T.S., Giaccagli M.M. et al. Association between high-fat diet feeding and male fertility in high reproductive performance

mice. *Sci Rep* 2019;9(1):18546. DOI: 10.1038/s41598-019-54799-3.

2. Carlsen E., Giwercman A., Keiding N., Skakkeback N.E. Evidence

for decreasing quality of semen during past 50 years.

*Br Med J* 1992;305:609–13.

DOI: 10.1136/bmj.305.6854.609.

3. Foresta C., Moro E., Ferlin A. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocrine Reviews* 2001;22(2):226–39. DOI: 10.1210/edrv.22.2.0425.
4. Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Свиридова М.А., Лутов Ю.В. Медико-социальные факторы риска бесплодия у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2016;17(3):47–53. DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53. [Epanchintseva E.A., Selyatitskaya V.G., Sviridova M.A., Lutov Yu.V. Sociomedical risk factors for male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2016; 17(3):47–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2070-9781-2016-17-3-47-53.
5. Campbell J.M., Lane M., Owens J.A., Bakos H.W. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2015;31(5):593–604. DOI: 10.1016/j.rbmo.2015.07.012.
6. Belloc S., Cohen-Bacrie M., Amar E. et al. High body mass index has a deleterious effect on semen parameters except morphology: results from a large cohort study. *Fertil Steril* 2014;102(5):1268–73. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.1212.
7. Davidson L.M., Millar K., Jones C. et al. Deleterious effects of obesity upon the hormonal and molecular mechanisms controlling spermatogenesis and male fertility. *Hum Fertil (Camb)* 2015;18(3):184–93. DOI: 10.3109/14647273.2015.1070438.
8. MacDonald A.A., Herbison G.P., Showell M., Farquhar C.M. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod* 2010;16(3):293–311. DOI: 10.1093/humupd/dmp047.
9. Viguera-Villaseñor R.M., Rojas-Castañeda J.C., Chávez-Saldaña M. et al. Alterations in the spermatogenic function generated by obesity in rats. *Acta Histochem* 2011;113(2):214–20. DOI: 10.1016/j.acthis.2009.10.004.
10. Turner J.M.A., Mahadevaiah S.K., Fernandez-Capetillo O. et al. Silencing of unsynapsed meiotic chromosomes in the mouse. *Genetics* 2005;37(1):41–7. DOI: 10.1038/ng1484.
11. Kolomiets O.L., Atsaeva M.M., Dadashev S.Ya. et al. Damage to synaptonemal complex structure and peculiarities of selection of mouse spermatocytes I at response to drug administration. *Russian Journal of Genetics* 2013;49(11):1098–106. DOI: 10.1134/S1022795413110100.
12. Богданов Ю.Ф., Коломиец О.Л. Синаптонемный комплекс — индикатор мейоза и изменчивости хромосом. М., 2007. 358 с. [Bogdanov Yu.F., Kolomiets O.L. Synaptonemal complex as indicator of chromosome variability. Moscow, 2007. 358 p. (In Russ.).]
13. Королев Ю.Н., Никулина Л.А., Гениатулина М.С. и др. Профилактика ранних постстрессорных нарушений в семенниках крыс при применении питьевой сульфатной минеральной воды в сочетании с цинком и кремнием. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 2011;(5):33–5. [Korolev Yu.N., Nikulina L.A., Geniatulina M.S. et al. Prevention of early post-stress disorders in rat testicles under effect of drinking sulfate mineral water containing zinc and silicium. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy* 2011;(5):33–5. (In Russ.).]
14. Королев Ю.Н., Курило Л.Ф., Гениатулина М.С. и др. Пострадиационные нарушения в семенниках крыс и их профилактика при применении питьевой сульфатной минеральной воды. *Проблемы репродукции* 2003;9(6):16–9. [Korolev Yu.N., Kurilo L.F., Geniatulina M.S. et al. Post-radiation disorders in the testes of rats and their prevention when using drinking sulphate mineral water. *Problemy reproduksii = Problems of Reproduction* 2003;9(6):16–9. (In Russ.).]
15. Королев Ю.Н., Гениатулина М.С., Никулина Л.А., Михайлик Л.В. Ультраструктурные проявления регенеративных процессов в клетках Сертоли при действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения в условиях стресса у крыс. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 2015;92(3):40–4. [Korolev Yu.N., Geniatulina M.S., Nikulina L.A., Mikhailik L.V. The ultrastructural manifestations of the regenerative processes in the Sertoli cells under the action of low-intensity electromagnetic radiation in the rats subjected to stress. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy* 2015;92(3):40–4. (In Russ.).]
16. Королев Ю.Н., Никулина Л.А., Михайлик Л.В. Метаболические и ультраструктурные механизмы адаптации при первично-профилактическом действии низкоинтенсивного электромагнитного излучения в условиях нормы и радиации. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 2019;(5):44–50. [Korolev Yu.N., Nikulina L.A., Mikhailik L.V. Metabolic and ultrastructural adaptation mechanisms during the primary prophylactic action of low-intensity electromagnetic radiation under normal and radiation conditions. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy* 2019;(5):44–50. (In Russ.).]
17. Ухов Ю.И., Астраханцев А.Ф. Морфометрические методы в оценке функционального состояния семенников. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии* 1983;84(3):66–72. [Ukhov Yu.I., Astrakhtantsev A.F. Morphometric methods in assessing the functional state of the testes. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii = Archive of Anatomy, Histology and Embryology* 1983;84(3):66–72. (In Russ.).]
18. Navarro J., Vidal F., Guitart M., Egozcue J. A method for the sequential study of synaptonemal complexes by light and electron microscopy. *Hum Genet* 1981;59(4):419–21. DOI: 10.1007/BF00295483.
19. Kolomiets O.L., Matveevsky S.N., Bakloushinskaya I.Y. Sexual dimorphism in prophase I of meiosis in the Northern mole vole (*Ellobius talpinus* Pallas, 1770) with isomorphic (XX) chromosomes in males and females. *Comp Cytogenet* 2010;4(1):55–66. DOI: 10.3897/compcytogen.v4i1.25.
20. Page J., Suja J.A., Santos J.L., Rufas J.S. Squash procedure for protein immunolocalization in meiotic cells. *Chromosome Res* 1998;6(8):639–42. DOI: 10.1023/a:1009209628300.
21. Moens P.B., Earnshaw W.C. Anti-topoisomerase II recognizes meiotic chromosome cores. *Chromosoma* 1989;98(5):317–22. DOI: 10.1007/BF00292383.
22. Kerr J.B. Ultrastructure of the seminiferous epithelium and intertubular tissue of the human testis. *J Electron Microscop Tech* 1991;19(2):215–40. DOI: 10.1002/jemt.1060190208.
23. Kroemer G., Marino G., Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* 2010;40(2):280–93. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.09.023.
24. Eid N., Ito Y., Horibe A., Hamaoka H., Kondo Y.A. Method for *in vivo* induction and ultrastructural detection of mitophagy in Sertoli cells. *Methods Mol Biol* 2018;1748:103–12. DOI: 10.1007/978-1-4939-7698-0\_9.
25. Oliveira P.F., Martins A.D., Moreira A.C. et al. The Warburg effect revisited — lesson from the Sertoli cell. *Med Res Rev* 2015; 35(1):126–51. DOI: 10.1002/med.21325.
26. Bao Z.Q., Liao T.T., Yang W.R. et al. Heat stress-induced autophagy promotes lactate secretion in cultured immature boar Sertoli cells by inhibiting apoptosis and driving SLC2A3, LDHA, and SLC16A1 expression. *Theriogenology* 2017;87:339–48. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2016.09.016.
27. Королев Ю.Н., Никулина Л.А., Михайлик Л.В. Влияние низкоинтенсивного электромагнитного излучения на семенники крыс при метаболическом синдроме. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 2020;97(6-2):59–60. [Korolev Yu.N., Bragina E.E., Nikulina L.A., Mikhailik L.V. Feature of action of low-intensive electromagnetic radiation



- under the development of metabolic syndrome (experimental study). *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kultury* = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy 2020;97(6-2):59–60. (In Russ.)].
28. Homolka D., Jansa P., Forejt J. Genetically enhanced asynapsis of autosomal chromatin promotes transcriptional dysregulation and meiotic failure. *Chromosoma* 2012;121(1):91–104. DOI: 10.1007/s00412-011-0346-5.
29. Turner J., Mahadevaiah S., Fernandez-Capetillo O. et al. Silencing of unsynapsed meiotic chromosomes in the mouse. *Genetics* 2005;37(1):41–7. DOI: 10.1038/ng1484.
30. Hu X., Ge X., Liang W. et al. Effects of saturated palmitic acid and omega-3 polyunsaturated fatty acids on Sertoli cell apoptosis. *Syst Biol Reprod Med* 2018;64(5):368–80. DOI: 10.1080/19396368.2018.1471554.
31. Horibe A., Eid N., Ito Y., Otsuki Y., Kondo Y. Ethanol-induced autophagy in Sertoli cells is specifically marked at androgen-dependent stages of the spermatogenic cycle: potential mechanisms and implications. *Int J Mol Sci* 2019;20(1):184. DOI: 10.3390/ijms20010184.

#### Вклад авторов

О.Л. Коломиец: разработка дизайна иммуноцитохимического исследования тестикулярной ткани, анализ полученных результатов, обзор литературы по теме исследования, написание текста статьи;  
Е.Е. Брагина: разработка дизайна электронно-микроскопического исследования клеток тестикулярной ткани, анализ полученных результатов, обзор литературы по теме исследования, написание текста статьи;  
А.А. Кашинцова: иммуноцитохимическое исследование клеток тестикулярной ткани, анализ полученных результатов и данных литературы, написание текста статьи;  
В.Е. Спангенберг: иммуноцитохимическое исследование и анализ полученных результатов;  
Л.А. Никулина: проведение эксперимента по моделированию метаболического синдрома на животных, разработка дизайна и проведение гистологического исследования, статистический анализ данных;  
Л.В. Михайлик: проведение эксперимента по моделированию метаболического синдрома на животных, обзор литературы по теме исследования, написание текста статьи;  
Ю.Н. Королев: разработка дизайна исследования, проведение эксперимента по моделированию метаболического синдрома на животных, написание текста статьи.

#### Authors' contributions

O.L. Kolomiets: developing the design of an immunocytochemical examination of testicular tissue, analysis of the results, reviewing of the literature on the article's theme, article writing;  
E.E. Bragina: developing the design of electron microscopic examination of testicular cells, analysis of the results, reviewing of the literature the article's theme, article writing;  
A.A. Kashintsova: immunocytochemical examination of testicular cells, analysis of the results and literature data, article writing;  
V.E. Spangenberg: immunocytochemical examination and analysis of the results;  
L.A. Nikulina: conducting an experiment on modeling the metabolic syndrome in animals, developing the design and conducting a histological examination, statistical analysis;  
L.V. Mikhailik: conducting an experiment on modeling the metabolic syndrome in animals, reviewing the literature on the topic of the study, article writing;  
Yu.N. Korolev: developing the study design, conducting an experiment on modeling the metabolic syndrome in animals, article writing.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

О.Л. Коломиец / O.L. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-1915-0039>  
Е.Е. Брагина / E.E. Bragina: <https://orcid.org/0000-0002-8422-4962>  
А.А. Кашинцова / A.A. Kashintsova: <https://orcid.org/0000-0001-9715-381X>  
В.Е. Спангенберг / V.E. Spangenberg: <https://orcid.org/0000-0002-6623-9124>  
Л.А. Никулина / L.A. Nikulina: <https://orcid.org/0000-0003-2200-868X>  
Л.В. Михайлик / L.V. Mikhailik: <https://orcid.org/0000-0002-9717-4749>  
Ю.Н. Королев / Yu.N. Korolev: <https://orcid.org/0000-0001-5530-1538>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование частично выполнено в рамках госзадания № 0112-2019-0002 Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН, за счет средств гранта РФФИ № 17-00-00429 КОМФИ, программы развития Московского государственного университета 5.13.

**Funding.** The study was partially funded within the framework of State task No. 0112-2019-0002 of the N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences of the Russian Academy of Sciences, at the expense of the RFFR grant No. 17-00-00429 of the COMFI, the development program of Moscow State University 5.13.

#### Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике Института общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

#### Compliance with principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.I. Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences. The study was performed in accordance with ethical principles adopted by the European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.

**Статья поступила:** 22.11.2020. **Принята к публикации:** 29.12.2020.

**Article submitted:** 22.11.2020. **Accepted for publication:** 29.12.2020.

## Докозагексаеновая кислота в лечении мужского бесплодия, вызванного высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов

И. В. Виноградов, А. Р. Живулько

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Игорь Владимирович Виноградов [ivvinogradov@mail.ru](mailto:ivvinogradov@mail.ru)

**Введение.** Антиоксидантная терапия продолжает быть одним из основных методов лечения мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Одним из перспективных компонентов антиоксидантной терапии является докозагексаеновая кислота (ДГК). Это вещество обладает не только антиоксидантными, но и противовоспалительными свойствами, что позволяет рассматривать его как перспективный компонент комплексного лечения пациентов с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов на фоне воспалительного процесса в добавочных половых железах.

**Материалы и методы.** У 117 пациентов с мужским бесплодием, ассоциированным с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, изучены спермограмма, результат MAR-теста, индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, степень криотолерантности. Пациенты были распределены по 2 группам: с высоким ( $>1$  млн/мл) и низким ( $<1$  млн/мл) содержанием лейкоцитов в эякуляте, а далее рандомизированы в 2 подгруппы активного лечения и 2 подгруппы плацебо. Пациенты из подгрупп активного лечения получали по 1470 мг ДГК в сутки в течение 3 мес, пациенты из подгрупп плацебо принимали плацебо по аналогичной схеме. По завершении курса лечения спермиологические исследования проведены повторно.

**Результаты.** После лечения в подгруппе с высоким содержанием лейкоцитов в эякуляте наблюдалось увеличение доли подвижных сперматозоидов (42 % (25–61 %) против 25 % (15–47 %),  $p < 0,05$ ), жизнеспособных сперматозоидов (73 % (63–81 %) против 41 % (35–64 %),  $p < 0,05$ ), снижение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (21 % (12–28 %) против 33 % (25–39 %),  $p < 0,05$ ) и концентрации лейкоцитов в семенной жидкости (1 млн/мл (0,7–1,7 млн/мл) против 1,5 млн/мл (1,1–2,1 млн/мл),  $p < 0,05$ ). Увеличение доли подвижных сперматозоидов (15 % (8–19 %) против 8 % (5–11 %),  $p < 0,05$ ) и жизнеспособных сперматозоидов (37 % (25–46 %) против 24 % (17–40 %),  $p < 0,05$ ) также зарегистрировано после теста на криотолерантность. В подгруппе с низким содержанием лейкоцитов в эякуляте отмечено увеличение доли подвижных сперматозоидов (43 % (27–63 %) против 34 % (21–54 %),  $p < 0,05$ ), жизнеспособных сперматозоидов (77 % (66–85 %) против 65 % (54,5–76,0 %),  $p < 0,05$ ) и снижение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (9 % (5,5–20,0 %) против 25 % (18–33 %),  $p < 0,05$ ). Наблюдалось увеличение доли подвижных сперматозоидов (17 % (10–23 %) против 6 % (5,0–10,5 %),  $p < 0,05$ ) и жизнеспособных сперматозоидов (41 % (32,5–53,0 %) против 37 % (30–49 %),  $p < 0,05$ ) после теста на криотолерантность.

**Заключение.** ДГК способствует повышению подвижности, жизнеспособности сперматозоидов, снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов и увеличению их криотолерантности вне зависимости от наличия воспалительного процесса в добавочных половых железах.

**Ключевые слова:** докозагексаеновая кислота, мужское бесплодие, фрагментация ДНК сперматозоидов

**Для цитирования:** Виноградов И. В., Живулько А. Р. Докозагексаеновая кислота в лечении мужского бесплодия, вызванного высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):89–97.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-89-97



### Docosahexaenoic acid in the treatment of male infertility caused by high sperm DNA fragmentation

I. V. Vinogradov, A. R. Zhivulko

RUDN University; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

**Introduction.** Antioxidant supplementation therapy continues to be the main treatment for male infertility associated with high level of sperm DNA damage. Docosahexaenoic acid (DHA) is one of the most promising components of antioxidant supplementation therapy. It also has anti-inflammatory properties that makes it interesting for treatment of patients with high level of sperm DNA damage and inflammation in male accessory glands.

**Materials and methods.** One hundred and seventeen (117) infertile patients with high level of sperm DNA damage were recruited for this randomized, double blind, placebo-controlled study. Semen analysis, MAR-test, SCD test and sperm cryotolerance test were performed to all patients. Subjects were divided into 2 groups with high ( $>1$  mln/ml) and low ( $<1$  mln/ml) semen leucocyte concertation and then randomized into 2 subgroups of active treatment and 2 placebo subgroups. The active treatment subgroups received 1470 mg/day of DHA for 3 months. The placebo group received placebo for the same period. Laboratory tests were repeated after the treatment course had been finished.

**Results.** Statistically significant increase in motility (42 % (25–61 %) vs 25 % (15–47 %),  $p < 0.05$ ), vitality (73 % (63–81 %) vs 41 % (35–64 %),  $p < 0.05$ ), decrease in sperm DNA fragmentation level (21 % (12–28 %) vs 33 % (25–39 %),  $p < 0.05$ ) and leucocyte concentration (1 million/ml (0.7–1.7 million/ml) vs 1.5 million/ml (1.1–2.1 million/ml),  $p < 0.05$ ) were observed in the subgroup with male accessory glands inflammation after treatment. Motility (15 % (8–19 %) vs 8 % (5–11 %),  $p < 0.05$ ) and vitality (37 % (25–46 %) vs 24 % (17–40 %),  $p < 0.05$ ) in this subgroup after a sperm cryotolerance test increased as well. In the subgroup with low semen leucocyte concentration statistically significant increase in motility (43 % (27–63 %) vs 34 % (21–54 %),  $p < 0.05$ ), vitality (77 % (66–85 %) vs 65 % (54.5–76.0 %),  $p < 0.05$ ) and decrease of sperm DNA fragmentation level (9 % (5.5–20.0 %) vs 25 % (18–33 %),  $p < 0.05$ ) were observed. DHA supplementation also resulted in statistically significant increase in motility (17 % (10–23 %) vs 6 % (5.0–10.5 %),  $p < 0.05$ ) and vitality (41 % (32.5–53.0 %) vs 37 % (30–49 %),  $p < 0.05$ ) after a sperm cryotolerance test in that subgroup.

**Conclusion.** DHA supplementation therapy increases motility, vitality, sperm cryotolerance and decreases sperm DNA fragmentation regardless of the presence of an inflammatory process in male accessory glands.

**Key words:** docosahexaenoic acid, male infertility, DNA fragmentation level

**For citation:** Vinogradov I. V., Zhivulko A. R. Docosahexaenoic acid in the treatment of male infertility caused by high sperm DNA fragmentation. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):89–97. (In Russ.).

## Введение

Мужское бесплодие – распространенное явление, а следовательно, важная проблема здравоохранения [1, 2]. За 2000–2018 гг. в Российской Федерации, по данным официальной статистики, общее число мужчин с бесплодием увеличилось в 2,1 раза (с 22 348 до 47 886) [3].

Мужское бесплодие может быть вызвано множеством причин, одной из которых считается повреждение генетического материала сперматозоидов [4–7]. Это также одна из причин неразвивающейся беременности, спонтанного аборта и неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения [7–10]. Так как окислительный стресс является ведущим механизмом повреждения генетического материала сперматозоидов, антиоксидантная терапия была предложена в качестве одного из основных методов лечения мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов [11–16]. В исследованиях оценена эффективность многих антиоксидантов, однако полученные результаты противоречивы [14, 16–20].

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) – один из перспективных компонентов антиоксидантной терапии. ПНЖК выполняют множество функций в клетках; в первую очередь, входят в состав фосфолипидных мембран [21–23]. От соотношения насыщенных и ненасыщенных жиров в фосфолипидных мембранах клеток зависят их свойства [24–28].

Наиболее распространенной ПНЖК, входящей в состав мембран сперматозоидов, является докозагексаеновая кислота (ДГК) [29, 30]. Содержание ДГК в мембранах сперматозоидов ассоциировано с фертильностью и параметрами спермограммы [30–33]. Эффективность применения ДГК в лечении мужского бесплодия оценена в клинических исследованиях [21, 22, 34, 35]. Прием ДГК приводил к улучшению стандартных параметров спермограммы и снижению уровня фрагментации ДНК сперматозоидов [21, 22, 34].

В ранее проведенном нами исследовании также отмечено положительное влияние ДГК на целостность генетического материала (по данным электронной микроскопии) и устойчивость сперматозоидов к криогенному повреждению [35]. От содержания ДГК в сперматозоидах во многом зависят такие свойства, как текучесть, гибкость и пластичность мембран, которые необходимы для успешного выполнения сперматозоидами их биологической функции [25, 30, 36].

Появляется все больше данных о противовоспалительных свойствах ПНЖК, в частности ДГК [36–39]. Применение ПНЖК в клинических исследованиях снижало интенсивность воспалительной симптоматики и улучшало состояние пациентов с болезнью Крона, ревматоидным артритом, кератоконъюнктивитом, периодонтитом и гингивитом [40–44]. Окислительный стресс считается основным механизмом повреждения генетического материала сперматозоидов, а главным источником активных форм кислорода в эякуляте являются лейкоциты [11–13, 45–47]. Воспалительный процесс в добавочных половых железах обуславливает повышение концентрации лейкоцитов в эякуляте и, таким образом, может становиться причиной повышения продукции АФК и развития окислительного стресса [45–47]. Антиоксидантная активность и противовоспалительные свойства ДГК делают это вещество перспективным компонентом комплексного лечения мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов, и особенно у пациентов с воспалительным процессом в добавочных половых железах.

## Материалы и методы

В рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 117 мужчин с бесплодием, ассоциированным с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов.

На 1-м этапе выполнены лабораторные исследования: спермограмма, MAR-тест (mixed agglutination

reaction, количественное определение наличия антиспермальных антител), оценка уровня фрагментации ДНК сперматозоидов методом SCD (sperm chromatin dispersion, дисперсия хроматина в агарозном геле), тест на криотолерантность (рис. 1).

По окончании первичного обследования пациентов разделили на 2 группы в зависимости от концентрации лейкоцитов в семенной жидкости: в 1-ю группу были включены пациенты с концентрацией лейкоцитов >1 млн/мл ( $n = 61$ ), во 2-ю группу – пациенты с концентрацией лейкоцитов в эякуляте <1 млн/мл ( $n = 56$ ). Затем каждая группа была рандомизирована методом конвертов на 2 подгруппы – подгруппу активного лечения и подгруппу плацебо. Таким образом, в 1-ю под-

группу вошли пациенты с концентрацией лейкоцитов в эякуляте >1 млн/мл, получавшие ДГК, во 2-ю подгруппу – пациенты с концентрацией лейкоцитов <1 млн/мл, получавшие ДГК, в 3-ю подгруппу – пациенты с концентрацией лейкоцитов >1 млн/мл, получавшие плацебо, в 4-ю подгруппу – пациенты с концентрацией лейкоцитов <1 млн/мл, получавшие плацебо (см. рис. 1).

Пациенты 1-й и 3-й подгрупп получали по 1470 мг ДГК в сутки в течение 3 мес, пациенты 2-й и 4-й подгрупп получали плацебо по аналогичной схеме. По завершении курса лечения спермиологические исследования выполняли повторно. По причине потери связи с 7 пациентами они были исключены из исследования.

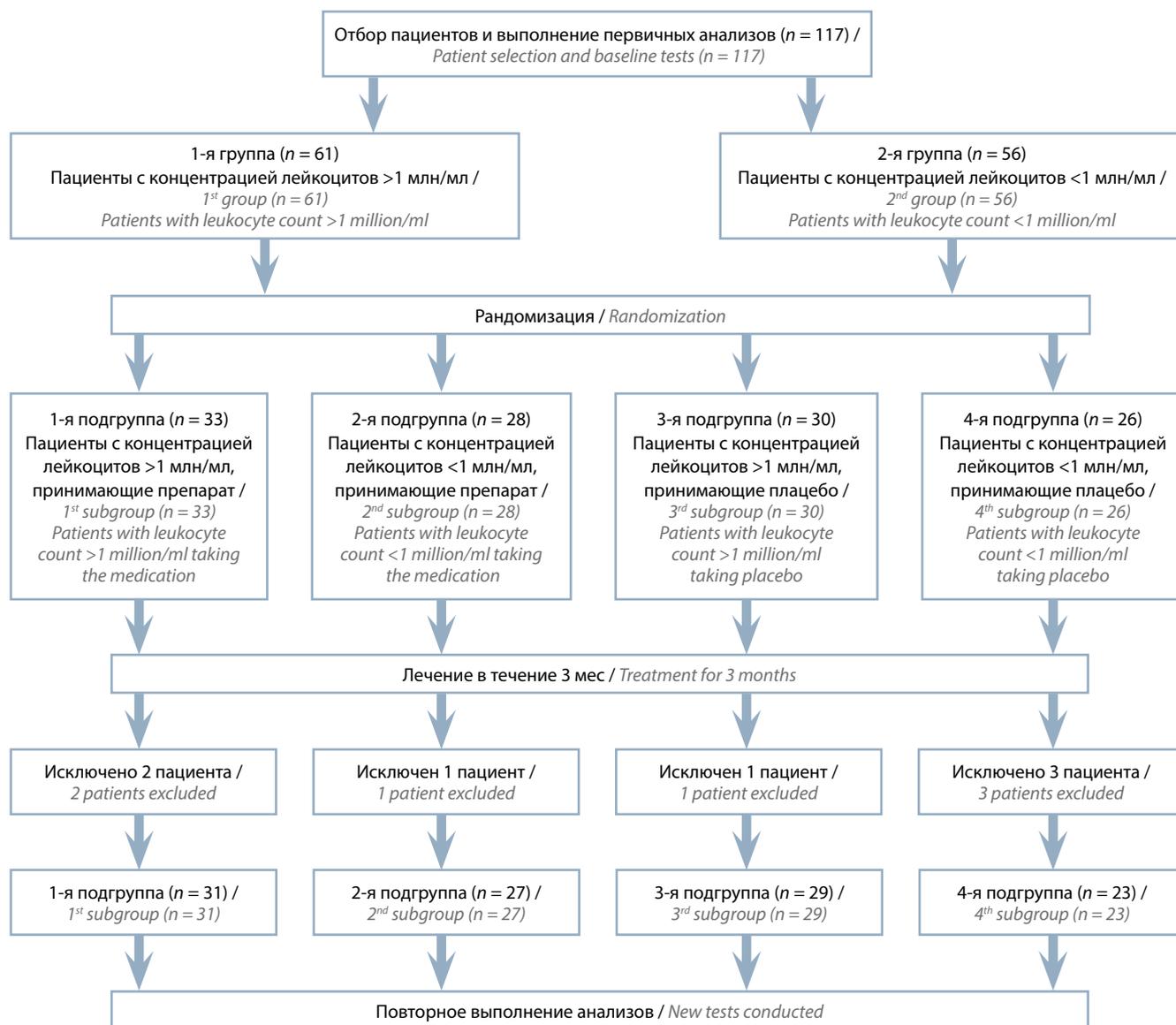


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 23. Статистическую значимость различий между группами и подгруппами оценивали с помощью теста Манна–Уитни. Для оценки статистической значимости различий показателей до и после лечения в одной и той же группе использован парный тест Уилкоксона. Различие между сравниваемыми величинами признавалось статистически значимым при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ выполнен с использованием критерия Спирмена.

### Результаты

До лечения стандартные параметры спермограммы были более высокими в группе пациентов с низкой концентрацией лейкоцитов в эякуляте, а индекс фрагментации ДНК сперматозоидов был ниже у этих пациентов (см. таблицу).

Концентрация сперматозоидов была значительно выше во 2-й группе, чем в 1-й (61 млн/мл (27–85 млн/мл) против 54 млн/мл (23–81 млн/мл),  $p < 0,05$ ). Более высокая концентрация сперматозоидов сохранялась в группе с низкой концентрацией лейкоцитов и после теста на криотолерантность (27 млн/мл (12–36 млн/мл) против 32 млн/мл (14–39 млн/мл),  $p < 0,05$ ).

Доля подвижных сперматозоидов в 1-й группе была ниже, чем во 2-й группе, до теста на криотолерантность (23 % (16–46 %) против 33 % (24–55 %),  $p < 0,05$ ) и после него (8 % (5–12 %) против 7 % (4–12 %),  $p < 0,05$ ). Доля жизнеспособных сперматозоидов в 1-й группе была значительно ниже, чем во 2-й группе, до теста на криотолерантность (43 % (32–61 %) против 65 % (53–77 %),  $p < 0,05$ ) и после него (24 % (15–39 %) против 37 % (29–48 %),  $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий в доле сперматозоидов с нормальной морфологией и содержании антиспермальных антител в эякуляте между 1-й и 2-й группами не выявлено. Целостность генетического материала сперматозоидов была нарушена в значительно большей степени у пациентов 1-й группы (34 % (24–43 %) против 25 % (18–35 %),  $p < 0,05$ ).

При сравнении 1-й и 3-й подгрупп, а также при сравнении 1-й и 4-й подгрупп не обнаружено статистически значимых различий в значениях всех показателей.

Сравнение 1-й и 2-й подгрупп, а также 3-й и 4-й подгрупп позволило выявить различия, аналогичные различиям между 1-й и 2-й группами: в подгруппах с высокой концентрацией лейкоцитов в семенной жидкости стандартные параметры спермограммы были ниже, а индекс фрагментации ДНК сперматозоидов был выше.

В выборке исследования в целом установлена статистически значимая прямая корреляция концентрации лейкоцитов и индекса фрагментации ДНК

сперматозоидов (рис. 2а), а также обратная корреляция между подвижностью и жизнеспособностью сперматозоидов (рис. 2б, в).

После лечения стандартные параметры спермограммы у пациентов 1-й и 2-й подгрупп статистически значимо не различались, а индекс фрагментации ДНК сперматозоидов продолжал быть выше в 1-й подгруппе (21 % (12–28 %) против 9 % (6–20 %),  $p < 0,05$ ).

Различия между 3-й и 4-й подгруппами, выявленные до лечения, сохранялись и после него.

При сравнении 1-й и 3-й подгрупп установлено, что у пациентов, получавших ДГК, в большей степени улучшилось качество эякулята. Доля подвижных сперматозоидов была также значительно больше в 1-й подгруппе (42 % (25–61 %) против 25 % (19–46 %),  $p < 0,05$ ). После теста на криотолерантность этот показатель оставался несколько более высоким в 1-й подгруппе (15 % (8–19 %) против 9 % (8–13 %),  $p < 0,05$ ). Доля жизнеспособных сперматозоидов была больше в подгруппе пациентов, получавших ДГК, как до теста на криотолерантность (73 % (63–81 %) против 44 % (43 % (26–58 %),  $p < 0,05$ ), так и после него (37 % (25–46 %) против 25 % (15–38 %),  $p < 0,05$ ). Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов был значительно ниже в 1-й подгруппе (21 % (12–28 %) против 35 % (10–44 %),  $p < 0,05$ ). В значениях таких показателей, как концентрация сперматозоидов, доля сперматозоидов с нормальной морфологией до и после теста на криотолерантность, а также количество сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, статистически значимых различий между подгруппами не выявлено.

Похожая картина наблюдалась при сравнении показателей 2-й и 4-й подгрупп. Доля подвижных сперматозоидов в подгруппе пациентов, получавших ДГК, была значительно больше до теста на криотолерантность (43 % (27–63 %) против 35 % (23–60 %),  $p < 0,05$ ) и после него (17 % (10–23 %) против 8 % (5–13 %),  $p < 0,05$ ). Доля жизнеспособных сперматозоидов была больше во 2-й подгруппе как до теста на криотолерантность (77 % (66–85 %) против 65 % (51–75 %),  $p < 0,05$ ), так и после него (41 % (33–53 %) против 36 % (25–45 %)). Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов был значительно ниже во 2-й подгруппе (9 % (6–20 %) против 24 % (16–40 %),  $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий в концентрации сперматозоидов и доле сперматозоидов с нормальной морфологией как до, так и после теста на криотолерантность не выявлено.

При сравнении значений параметров после лечения со значениями до лечения в 1-й подгруппе было выявлено статистически значимое выраженное увеличение доли подвижных сперматозоидов до теста на криотолерантность (соответственно 42 % (25–61 %) против 25 % (15–47 %),  $p < 0,05$ ) и после него

Спермиологические показатели до и после лечения  
Baseline and post-treatment sperm characteristics

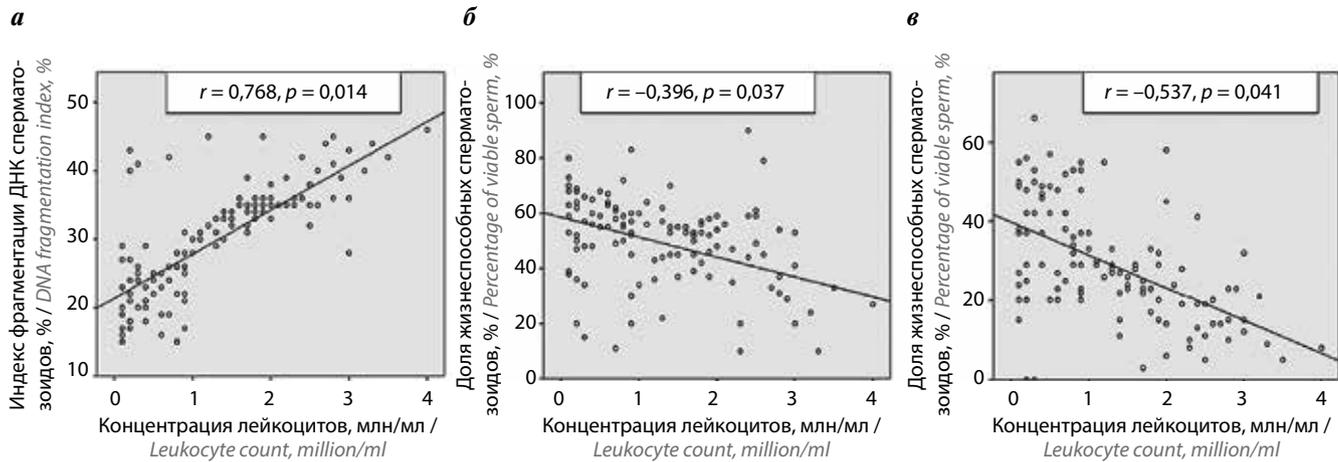
Параметр Parameter	1-я группа 1 <sup>st</sup> group		1-я подгруппа (n = 31) 1 <sup>st</sup> subgroup (n = 31)		3-я подгруппа (n = 29) 3 <sup>rd</sup> subgroup (n = 29)		2-я группа 2 <sup>nd</sup> group		2-я подгруппа (n = 27) 2 <sup>nd</sup> subgroup (n = 27)		4-я подгруппа (n = 23) 4 <sup>th</sup> subgroup (n = 23)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Концентрация сперматозоидов, млн/мл Sperm count, million/ml	54 (23–81)	57 (28–83)	53 (21–80)	57 (28–83)	58 (25–85)	53 (25–83)	61 (27–85)	59 (26–83)	57 (24–78)	61 (29–87)	63 (34–91)	
Концентрация сперматозоидов после теста на криотолерантность, млн/мл Sperm count after cryotolerance test, million/ml	27 (12–36)	31 (16–40)	28 (15–38)	31 (16–40)	26 (9–34)	27 (12–35)	32 (14–39)	33 (15–40)	34 (18–42)	30 (13–40)	28 (15–39)	
Доля подвижных сперматозоидов, % Percentage of motile sperm, %	23* (16–46)	42†† (25–61)	25** (15–47)	42†† (25–61)	22*** (18–46)	25*** (19–46)	33 (24–55)	34 (21–54)	43††# (27–63)	33 (26–58)	35 (23–60)	
Доля подвижных сперматозоидов после теста на криотолерантность, % Percentage of motile sperm after cryotolerance test, %	8 (5–12)	15†† (8–9)	8 (5–11)	15†† (8–9)	9 (6–14)	9 (8–13)	7 (4–12)	6 (5–11)	17††# (10–23)	9 (4–15)	8 (5–13)	
Доля жизнеспособных сперматозоидов, % Percentage of viable sperm, %	43* (32–61)	73†† (63–81)	41** (35–64)	73†† (63–81)	44*** (28–60)	43*** (26–58)	65 (53–77)	65 (55–76)	77††# (66–85)	64 (49–77)	65 (51–75)	
Доля жизнеспособных сперматозоидов после теста на криотолерантность, % Percentage of viable sperm after cryotolerance test, %	24* (15–39)	37†† (25–46)	24** (17–40)	37†† (25–46)	23*** (14–36)	25*** (15–38)	37 (29–48)	37 (30–49)	41††# (33–53)	38 (26–46)	36 (25–45)	
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, % Percentage of normal morphology sperm, %	3 (2–4)	4 (4–5)	4 (3–5)	4 (4–5)	3 (2–4)	4 (4–5)	4 (2–6)	5 (3–6)	4 (3–5)	4 (2–6)	4 (2–5)	


 Окончание таблицы  
 The end of table

Параметр Parameter	1-я группа 1 <sup>st</sup> group		1-я подгруппа (n = 31) 1 <sup>st</sup> subgroup (n = 31)		3-я подгруппа (n = 29) 3 <sup>rd</sup> subgroup (n = 29)		2-я группа 2 <sup>nd</sup> group		2-я подгруппа (n = 27) 2 <sup>nd</sup> subgroup (n = 27)		4-я подгруппа (n = 23) 4 <sup>th</sup> subgroup (n = 23)	
	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	До лечения Before treatment	После лечения After treatment
Доля сперматозоидов с нормальной морфологией, % Percentage of normal morphology sperm, %	3 (1-4)	4 (4-5)	3 (1-4)	4 (4-5)	2 (2-4)	3 (2-5)	2 (1-3)	4 (3-5)	2 (1-3)	4 (3-5)	3 (2-4)	4 (3-5)
Количество сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами класса IgA, % Percentage of IgA antibody-coated spermatozoa, %	7 (4-18)	5 (2-7)	5 (2-14)	5 (2-7)	6 (1-10)	4 (2-9)	7 (3-15)	6 (2-8)	7 (2-14)	6 (2-8)	5 (3-10)	5 (2-6)
Количество сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами класса IgG, % Percentage of IgG antibody-coated spermatozoa, %	8 (5-11)	7 (4-10)	7 (3-10)	7 (4-10)	7 (3-13)	6 (3-9)	7 (6-19)	8 (3-10)	5 (3-18)	8 (3-10)	7 (3-10)	4 (3-7)
Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов, % Sperm DNA fragmentation index, %	34* (24-43)	21** † ‡ (12-39)	33** (25-39)	21** † ‡ (12-39)	35*** (21-45)	35*** (20-44)	25 (18-35)	9††† (6-20)	25 (18-33)	24 (17-36)	24 (17-36)	24 (16-40)
Концентрация лейкоцитов, млн/мл Leukocyte count, million/ml	1,4* (1,2-1,9)	1,0** † ‡ (0,7-1,7)	1,5** (1,1-2,1)	1,0** † ‡ (0,7-1,7)	1,6*** (1,1-2,3)	1,4*** (1,2-2,1)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,2-0,7)	0,5 (0,3-0,7)	0,5 (0,2-0,7)	0,5 (0,2-0,7)	0,4 (0,1-0,7)

\* Различия между 1-й и 2-й группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ). \*\* Различия между 1-й и 2-й подгруппами статистически значимы ( $p < 0,05$ ). \*\*\* Различия между 3-й и 4-й подгруппами статистически значимы ( $p < 0,05$ ). † Различия между 1-й и 3-й подгруппами статистически значимы ( $p < 0,05$ ). ‡ Различия между 2-й и 4-й подгруппами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\* Differences between the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> group are significant ( $p < 0,05$ ). \*\* Differences between the 1<sup>st</sup> and the 2<sup>nd</sup> subgroup are significant ( $p < 0,05$ ). \*\*\* Differences between the 3<sup>rd</sup> and the 4<sup>th</sup> subgroup are significant ( $p < 0,05$ ). † Differences between the 1<sup>st</sup> and the 3<sup>rd</sup> subgroup are significant ( $p < 0,05$ ). ‡ Differences between the 2<sup>nd</sup> and the 4<sup>th</sup> subgroup are significant ( $p < 0,05$ ).



**Рис. 2.** Корреляционная связь концентрации лейкоцитов и индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (а), доли жизнеспособных сперматозоидов (б), доли прогрессивно-подвижных сперматозоидов (в) в выборке исследования в целом

**Fig. 2.** Correlation between leukocyte count and sperm DNA fragmentation index (a), percentage of viable sperm (б), percentage of progressive motile sperm (в)

(15 % (8–19 %) против 8 % (5–11 %),  $p < 0,05$ ), доли жизнеспособных сперматозоидов до теста на криотолерантность (73 % (63–81 %) против 41 % (35–64 %),  $p < 0,05$ ) и после него (37 % (25–46 %) против 24 % (17–40 %),  $p < 0,05$ ). Значительно снизился индекс фрагментации ДНК сперматозоидов (21 % (12–28 %) против 33 % (25–39 %),  $p < 0,05$ ). Зарегистрировано снижение концентрации лейкоцитов в эякуляте после лечения (1,0 млн/мл (0,7–1,7 млн/мл) против 1,5 млн/мл (1,1–2,1 млн/мл),  $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий в значениях таких показателей, как концентрация сперматозоидов, доля сперматозоидов с нормальной морфологией до и после теста на криотолерантность, а также количество сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, не выявлено.

При сравнении значений параметров после лечения со значениями до лечения во 2-й подгруппе также установлено значительное улучшение стандартных параметров спермограммы: увеличилась доля подвижных сперматозоидов до теста на криотолерантность (соответственно 43 % (27–63 %) против 34 % (21–54 %;  $p < 0,05$ ) и после теста (17 % (10–23 %) против 6 % (5–11 %),  $p < 0,05$ ), доля жизнеспособных сперматозоидов до теста на криотолерантность (77 % (66–85 %) против 65 % (55–76 %),  $p < 0,05$ ) и после него (41 % (33–53 %) против 37 % (30–49 %),  $p < 0,05$ ). После лечения выявлено статистически значимое выраженное снижение индекса фрагментации ДНК сперматозоидов (9 % (6–20 %) против 25 % (18–33 %),  $p < 0,05$ ).

Количество сперматозоидов, покрытых антиспермальными антителами, доля сперматозоидов с нормальной морфологией как до, так и после теста на криотолерантность статистически значимо не различались.

При сравнении значений параметров после лечения со значениями до лечения в подгруппах пациен-

тов, принимавших плацебо, статистически значимых различий не наблюдалось.

### Обсуждение

Это первое исследование, в котором оценена эффективность ДГК в лечении мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов на фоне воспалительного процесса в добавочных половых железах. Прием ДГК приводил к статистически значимому увеличению доли подвижных и жизнеспособных сперматозоидов, снижению индекса фрагментации ДНК сперматозоидов, а также увеличению криотолерантности сперматозоидов по сравнению с плацебо. Как стандартные параметры спермограммы, так и показатели, отражающие целостность генетического материала, до и после лечения были лучше в подгруппах пациентов с низким содержанием лейкоцитов в эякуляте. По всей видимости, это следствие негативного влияния высоких концентраций лейкоцитов, усиливающих окислительный стресс. В пользу этого предположения также свидетельствует прямая корреляция концентрации лейкоцитов в эякуляте и индекса фрагментации ДНК и обратная корреляция концентрации лейкоцитов и доли подвижных и жизнеспособных сперматозоидов. По-видимому, положительный эффект, оказываемый ДГК на качественные параметры эякулята, обусловлен не только антиоксидантными, но и противовоспалительными ее свойствами, так как в подгруппе пациентов с воспалительным процессом в добавочных половых железах, которые принимали ДГК, зарегистрировано снижение концентрации лейкоцитов после лечения. Полученные нами результаты согласуются с данными J.C. Martínez-Soto и соавт. [22].

Для лечения мужского бесплодия, ассоциированного с высоким индексом фрагментации ДНК

сперматозоидов, были предложены различные методы: хирургическое устранение варикоцеле, антибактериальная терапия (для пациентов с воспалительным процессом в добавочных половых железах), применение рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона, антиоксидантов и интрацитоплазматическая инъекция тестикулярного сперматозоида [5]. Большинство методик имеют существенные недостатки, среди которых инвазивность и высокая стоимость лечения. Длительная антибактериальная терапия по поводу воспалительного процесса в добавочных половых железах сопряжена также с рядом побочных эффектов. На фоне этого достаточно привлекательным методом лечения мужского бесплодия, ассоциированного с высоким индексом фрагмента-

ции ДНК сперматозоидов, представляется применение ДГК, особенно у пациентов с воспалительным процессом в добавочных половых железах.

### Заключение

Прием ДГК приводит к улучшению стандартных параметров спермограммы, снижению индекса фрагментации ДНК сперматозоидов и повышению криотолерантности сперматозоидов вне зависимости от наличия воспалительного процесса в добавочных половых железах. ДГК может быть рекомендована для применения в 1-й линии терапии мужского бесплодия, ассоциированного с высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Прием ДГК целесообразен при подготовке мужчин к забору эякулята для криоконсервации.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

- Jungwirth A., Diemer T., Kopa Z. et al. Male infertility. EAU Guideline 2018. Available at: <https://uroweb.org/guideline/male-infertility/#8>.
- Semet M., Paci M., Saïas-Magnan J. et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology* 2017;5(4): 640–63. DOI: 10.1111/andr.12366.
- Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А. и др. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000–2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(4):4–13. [Lebedev G.S., Golubev N.A., Shaderkin I.A. et al. Male infertility in the Russian Federation: statistical data for 2000–2018. *Ekspperimentalnaya i klinicheskaya urologiya* = *Experimental & Clinical Urology* 2019;(4):4–13. (In Russ.)].
- Hamilton T.R.D.S., Assumpção M.E.O.D. Sperm DNA fragmentation: causes and identification. *Zygote* 2020;28(1):1–8. DOI: 10.1017/S0967199419000595.
- Kim G.Y. What should be done for men with sperm DNA fragmentation? *Clin Exp Reprod Med* 2018;45(3):101–9. DOI: 10.5653/cerm.2018.45.3.101.
- Zeqiraj A., Beadini S., Beadini N. et al. Male infertility and sperm DNA fragmentation. *Open Access Maced J Med Sci* 2018;6(8):1342–5. DOI: 10.3889/oamjms.2018.311.
- Qiu Y., Yang H., Li C., Xu C. Progress in research on sperm DNA fragmentation. *Med Sci Monit* 2020;26:e918746. DOI: 10.12659/MSM.918746.
- Niederberger C. Re: Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020;203(4):649. DOI: 10.1097/JU.0000000000000722.02.
- Zheng W.W., Song G., Wang Q.L. et al. Sperm DNA damage has a negative effect on early embryonic development following *in vitro* fertilization. *Asian J Androl* 2018;20(1):75–9. DOI: 10.4103/aja.aja\_19\_17.
- Agarwal A., Barbăroșie C., Ambar R., Finelli R. The impact of single- and double-strand DNA breaks in human spermatozoa on assisted reproduction. *Int J Mol Sci* 2020;21(11):3882. DOI: 10.3390/ijms21113882.
- Bisht S., Faiq M., Tolahunase M., Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol* 2017;14(8):470–85. DOI: 10.1038/nrurol.2017.69.
- Ribas-Maynou J., Yeste M. Oxidative stress in male infertility: causes, effects in assisted reproductive techniques, and protective support of antioxidants. *Biology (Basel)* 2020;9(4):77. DOI: 10.3390/biology9040077.
- Ritchie C., Ko E.Y. Oxidative stress in the pathophysiology of male infertility. *Andrologia* 2020;e13581. DOI: 10.1111/anden.13581.
- Smits R.M., Mackenzie-Proctor R., Yazdani A. et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3(3):CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub4.
- Ménézo Y.J., Hazout A., Panteix G. et al. Antioxidants to reduce sperm DNA fragmentation: an unexpected adverse effect. *Reprod Biomed Online* 2007;14(4):418–21. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60887-5.
- Barati E., Nikzad H., Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cell Mol Life Sci* 2020;77(1):93–113. DOI: 10.1007/s00018-019-03253-8.
- Thakur A.S., Littarru G.P., Funahashi I. Effect of ubiquinol therapy on sperm parameters and serum testosterone levels in oligoasthenozoospermic infertile men. *J Clin Diagn Res* 2015;9(9):BC01–3. DOI: 10.7860/JCDR/2015/13617.6424.
- Greco E., Romano S., Iacobelli M. et al. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Hum Reprod* 2005;20(9): 2590–4. DOI: 10.1093/humrep/dei091.
- Haghighian H.K., Haidari F., Mohammadi-Asl J., Dadfar M. Randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men. *Fertil Steril* 2015;104(2):318–24. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.014.
- Gual-Frau J., Abad C., Amengual M.J. et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. *Hum Fertil (Camb)* 2015;18(3):225–9. DOI: 10.3109/14647273.2015.1050462.
- Comhaire F., Christophe A., Zalata A. et al. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63(3):159–65. DOI: 10.1054/plef.2000.0174.
- Martinez-Soto J.C., Domingo J.C., Cordobilla B. et al. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Syst Biol Reprod Med* 2016;62(6):387–95. DOI: 10.1080/19396368.2016.1246623.
- Kim Y.J., Chung H.Y. Antioxidative and anti-inflammatory actions of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in renal epithelial cells and macrophages. *J Med Food* 2007;10(2):225–31. DOI: 10.1089/jmf.2006.092.
- Leahy T., Gadella B. New insights into the regulation of cholesterol efflux from the sperm membrane. *Asian*

- J Androl 2015;17(4):561–7.  
DOI: 10.4103/1008-682X.153309.
25. Lenzi A., Picardo M., Gandini L., Dondero F. Lipids of the sperm plasma membrane: from polyunsaturated fatty acids considered as markers of sperm function to possible scavenger therapy. *Hum Reprod Update* 1996;2(3):246–56. DOI: 10.1093/humupd/2.3.246.
26. Holowka D., Baird B. Roles for lipid heterogeneity in immunoreceptor signaling. *Biochim Biophys Acta* 2016;1861(8 Pt B):830–6. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2016.03.019.
27. Hou T.Y., McMurray D.N., Chapkin R.S. Omega-3 fatty acids, lipid rafts, and T cell signaling. *Eur J Pharmacol* 2016;15:2–9. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.03.091.
28. Rodríguez-Cruz M., Serna D.S. Nutrigenomics of  $\omega$ -3 fatty acids: regulators of the master transcription factors. *Nutrition* 2017;41:90–6. DOI: 10.1016/j.nut.2017.04.012.
29. Hashimoto M., Hossain S., Mamun A. et al. Docosahexaenoic acid: one molecule diverse functions. *Crit Rev Biotechnol* 2017;37(5):579–97. DOI: 10.1080/07388551.2016.1207153.
30. Stillwell W., Wassall S.R. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids* 2003;126(1):1–27. DOI: 10.1016/s0009-3084(03)00101-4.
31. Hosseini B., Nourmohamadi M., Hajipour S. et al. The effect of omega-3 fatty acids, EPA, and/or DHA on male infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Diet Suppl* 2018;16(2):245–56. DOI: 10.1080/19390211.2018.1431753.
32. Aksoy Y., Aksoy H., Altinkaynak K. et al. Sperm fatty acid composition in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75(2):75–9. DOI: 10.1016/j.plefa.2006.06.002.
33. Martínez-Soto J.C., Landeras J., Gadea J. et al. Spermatozoa and seminal plasma fatty acids as predictors of cryopreservation success. *Andrology* 2013;1(3):365–75. DOI: 10.1111/j.2047-2927.2012.00040.x.
34. Safarinejad M.R. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. *Andrologia* 2011;43(1):38–47. DOI: 10.1111/j.1439-0272.2009.01013.x.
35. Виноградов И.В., Гамидов С.И., Габля М.Ю. и др. Докозагексаеновая кислота в лечении идиопатических форм мужского бесплодия. *Урология* 2019;(1):78–83. [Vinogradov I.V., Gamidov S.I., Gabliya M.Yu. Docosahexaenoic acid in the treatment of idiopathic male infertility. *Urologiya = Urology* 2019;(1):78–83. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/urology.2019.16.78-83.
36. Виноградов И.В., Живулько А.Р., Виноградова Л.М., Королев С.В. Докозагексаеновая кислота в лечении мужского бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия* 2018;(4):21–7. [Vinogradov I.V., Zhivulko A.R., Vinogradova L.M., Korolev S.V. Docosahexaenoic acid in the treatment of male infertility. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2018;19(4):21–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/2070-9781-2018-19-4-21-27.
37. Calder P.C. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 2015;1851(4):469–84. DOI: 10.1016/j.bbaliip.2014.08.010.
38. Calder P.C. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans* 2017;45(5):1105–15. DOI: 10.1042/BST20160474.
39. Calder P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *Biochem Soc Trans* 2005;33(Pt 2):423–7. DOI: 10.1042/BST0330423.
40. Naqvi A.Z., Hasturk H., Mu L. et al. Docosahexaenoic acid and periodontitis in adults: a randomized controlled trial. *J Dent Res* 2014;93(8):767–73. DOI: 10.1177/0022034514541125.
41. Dawczynski C., Dittrich M., Neumann T. et al. Docosahexaenoic acid in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study with microalgae vs. sunflower oil. *Clin Nutr* 2018;37(2):494–504. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.021.
42. Belluzzi A., Brignola C., Campieri M. et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1996;334(24):1557–60. DOI: 10.1056/NEJM199606133342401.
43. Goldberg R.J., Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain* 2007;129(1–2):210–23. DOI: 10.1016/j.pain.2007.01.020.
44. Sheppard J.D. Jr, Singh R., McClellan A.J. et al. Long-term supplementation with  $\omega$ -6 and  $\omega$ -3 PUFAs improves moderate-to-severe keratoconjunctivitis sicca: a randomized double-blind clinical trial. *Cornea* 2013;32(10):1297–304. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318299549c.
45. Brunner R.J., Demeter J.H., Sindhvani P. Review of guidelines for the evaluation and treatment of leukocytospermia in male infertility. *World J Mens Health* 2019;37(2):128–37. DOI: 10.5534/wjmh.180078.
46. Lobascio A.M., De Felici M., Anibaldi M. et al. Involvement of seminal leukocytes, reactive oxygen species, and sperm mitochondrial membrane potential in the DNA damage of the human spermatozoa. *Andrology* 2015;3(2):265–70. DOI: 10.1111/andr.302.
47. Saleh R., Agarwal A., Kandirali E., Sharma R. Leukocytospermia is associated with increased reactive oxygen species production by human spermatozoa. *Fertil Steril* 2002;78(6):1215–24. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)04237-1.

#### Вклад авторов

И.В. Виноградов: разработка дизайна исследования;  
А.Р. Живулько: набор и обследование пациентов; анализ полученных данных.

#### Authors' contributions

I.V. Vinogradov: developing the research design;  
A.R. Zhivulko: recruitment and examination of patients; analysis of the obtained data.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Виноградов / I.V. Vinogradov: <https://orcid.org/0000-0001-7469-3952>  
А.Р. Живулько / A.R. Zhivulko: <https://orcid.org/0000-0002-1651-4343>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

#### Соблюдение правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».  
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

#### Compliance with principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of RUDN University.  
All patients gave written informed consent to participate in the study.

**Статья поступила:** 23.11.2020. **Принята к публикации:** 28.12.2020.

**Article submitted:** 23.11.2020. **Accepted for publication:** 28.12.2020.

## Редкий вариант овотестикулярного нарушения формирования пола, диагностированный в связи с травматическим разрывом гонады у пациента с SRY-негативным кариотипом 46,XX (клинический случай)

А.Б. Окулов<sup>1</sup>, Е.А. Володько<sup>1</sup>, О.Ю. Латышев<sup>1</sup>, Д.Н. Годлевский<sup>1</sup>, Е.В. Тимохович<sup>2</sup>, К.К. Мираков<sup>2</sup>,  
К.С. Никитин<sup>3</sup>, А.В. Аникиев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;  
Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы»;  
Россия, 125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;  
Россия, 117036 Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11

**Контакты:** Александр Вячеславович Аникиев [anikieal70@gmail.com](mailto:anikieal70@gmail.com)

Описан редкий вариант нарушения формирования пола (НФП), который впервые диагностирован у подростка при проведении лечения по поводу травматического разрыва гонады. Пациент 14 лет с мужским фенотипом и отсутствием дериватов мюллерова протока имел женский SRY-негативный кариотип (46,XX) и овотестикулярное строение гонад в результате дупликации в регуляторной зоне гена SOX9. Овотестикулярные НФП с кариотипом 46,XX, как правило, сопровождаются смешанным строением наружных половых органов и наличием дериватов мюллеровых протоков в виде влагалищного отростка уrogenитального синуса, рудиментарной матки и гипопластичных маточных труб. Ранняя диагностика описанного в данной статье варианта НФП сложна в связи с развитием наружных половых органов по мужскому типу и отсутствием патологических образований в малом тазе. Своевременное выявление пороков развития наружных половых органов, в том числе представленного варианта НФП, возможно при проведении профилактических осмотров уролога-андролога в декретированные сроки с обязательным выполнением эхографии мошонки и малого таза.

**Ключевые слова:** овотестикулярное нарушение формирования пола, разрыв гонады, дупликация в регуляторной зоне гена SOX9

**Для цитирования:** Окулов А.Б., Володько Е.А., Латышев О.Ю. и др. Редкий вариант овотестикулярного нарушения формирования пола, диагностированный в связи с травматическим разрывом гонады у пациента с SRY-негативным кариотипом 46,XX (клинический случай). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):98–102.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-98-102



### Rare variant of ovotesticular disorder of sex development diagnosed due to injury-induced rupture of the reproductive gland in a patient with SRY-negative 46,XX karyotype (clinical case)

A.B. Okulov<sup>1</sup>, E.A. Volodko<sup>1</sup>, O. Yu. Latyshev<sup>2</sup>, D.N. Godlevsky<sup>1</sup>, E.V. Timokhovich<sup>2</sup>, K.K. Mirakov<sup>2</sup>, K.S. Nikitin<sup>3</sup>, A.V. Anikiev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

<sup>2</sup>Z.A. Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; 28 Geroev Panfilovtsev St., Moscow 125373, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center for Endocrinology; 11 Dmitriya Ulyanova St., Moscow 117036, Russia

The clinical case of a rare variant of disorder of sex development (DSD) is described. This disorder was diagnosed with an emergency operation for the traumatic rupture of the gonad. A patient (14 years old) with a male phenotype and lack of muller duct derivatives had a female SRY negative karyotype (46,XX) and an ovotesticular gonad structure as a result of duplication in the regulatory zone of the SOX9 gene. Ovotesticular disorders of sex development with karyotype 46,XX, as a rule, are accompanied by an ambiguous genitalia and derivatives of the muller structures. Early diagnosis of the described variant of DSD was difficult due to the development of male type genitalia. Timely identification of DSD including the presented option of DSD, is possible during routine examinations of the urologist with mandatory ultrasound examination of the scrotum and pelvis.

**Key words:** ovotestis, gonadal rupture, duplication in the regulatory zone of the SOX9 gene

**For citation:** Okulov A.B., Volodko E.A., Latyshev O. Yu. et al. Rare variant of ovotesticular disorder of sex development diagnosed due to injury-induced rupture of the reproductive gland in a patient with SRY-negative 46,XX karyotype (clinical case). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):98–102. (In Russ.).

### Введение

Овотестикулярное нарушение формирования пола (НФП) при кариотипе 46,XX — это редкий генетический синдром, характеризующийся полным или частичным несоответствием между генетическим и фенотипическим полом и обуславливающий бесплодие. Типичное для овотестикулярного НФП неправильное строение наружных половых органов в виде гипоспадии, крипторхизма, уменьшения размеров гонад позволяет диагностировать патологию в раннем возрасте [1]. Сформированные же по мужскому типу наружные половые органы редко наблюдаются у пациентов данной группы. В данной статье мы описываем редкий случай поздней диагностики данной патологии, которая была инициирована острой травмой гонады.

### Клиническое наблюдение

**Пациент К., 14 лет, поступил в хирургическое отделение Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой с жалобами на боли в левой половине мошонки через 12 ч после травмы, полученной в результате удара мячом.**

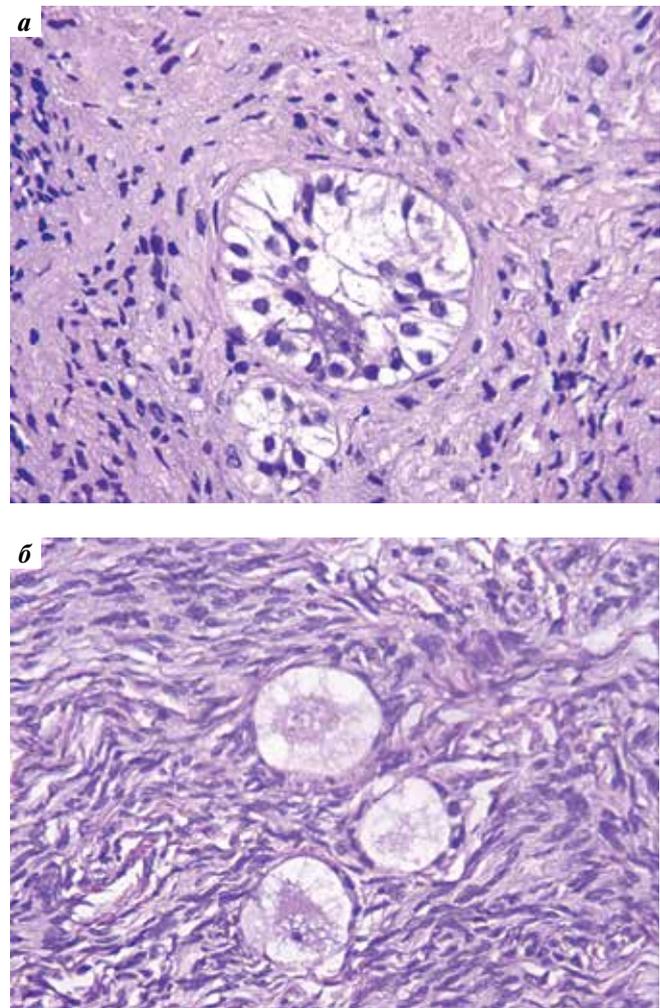
**При осмотре: состояние средней тяжести. Ребенок повышенного питания. Наружные половые органы развиты по мужскому типу. Кавернозные тела прямые, размерами 10,0 × 2,5 см. Наружное отверстие уретры расположено на головке полового члена. При пальпации мошонки справа определяется яичко размерами 3,0 × 2,0 × 1,0 см, в области верхнего полюса яичка — безболезненное опухолевидное образование с неровными контурами размерами 1,5 × 1,3 × 1,0 см. Левая половина мошонки увеличена в размерах, болезненна. Левое яичко не пальпируется вследствие большого количества жидкостного компонента.**

**При ультразвуковом исследовании выявлены признаки гематомы левой половины мошонки, разрыва левого яичка, заподозрены объемные образования обоих яичек. Правое яичко размерами 3,0 × 1,3 × 1,6 см, с сохраненным кровотоком; в области верхнего полюса визуализировано обильно васкуляризованное объемное образование размерами 1,2 × 1,5 см, с нечеткими границами, имеющее кистозно-солидную структуру, отдельные кисты размером до 0,5 см. Головка придатка яичка размерами 0,82 × 0,87 см. Левое яичко размерами 3,2 × 2,1 × 2,7 см; в области нижнего полюса визуализирован участок неизменной паренхимы, в области верхнего полюса — образование размерами 1,4 × 1,5 см, аналогичное по структуре образованию справа. Большую часть объема яичка занимает неоднородное образование размерами 2,7 × 2,4 × 3,0 см, напоминающее участок размножения. Придаток яичка повышенной эхогенности, не увеличен. В полости мошонки жидкостное содержимое размерами 4,5 × 2,5 мм.**

**На основании жалоб, анамнеза, клинических и эхографических признаков разрыва левого яичка определены показания к оперативному лечению. Выполнена скрото-**

**томия слева. При ревизии левой половины мошонки обнаружено плотное, синюшного цвета яичко, к верхнему полюсу которого прилегает опухолевидное образование, имеющее неровную кистозно измененную поверхность. На границе яичка и опухолевидного образования — разрыв линейной формы длиной 0,7 см. После выполнения биопсии объемного образования операция окончена послойным ушиванием левой половины мошонки с оставлением резиновой дренажной трубки.**

**При гистологическом исследовании выявлены признаки овотестикулярной гонады (рис. 1). При иммуногистохимическом исследовании констатирована отрицательная реакция с антителами к PLAP, SALL-4, что свидетельствует об отсутствии неопластического процесса.**



**Рис. 1.** Гистологическое исследование тканей опухолевидного образования яичка: а — извитый каналец без признаков сперматогенеза; б — ткань коркового вещества яичника с немногочисленными примордиальными фолликулами и фолликулами на разных стадиях дифференцировки. Окраска гематоксилином и эозином

**Fig. 1.** Histological examination of a tumor-like formation of the testicle: а — convoluted tubule without signs of spermatogenesis; б — tissue of the ovarian cortex with a small number of primordial follicles and follicles at different differentiation stages. Hematoxylin and eosin staining

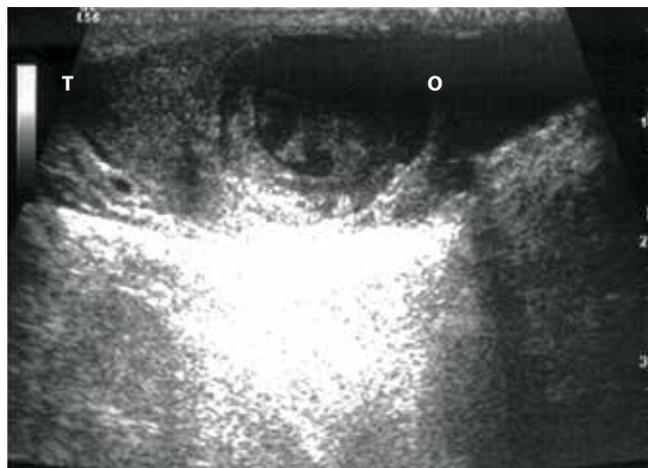
Молекулярно-генетическое исследование позволило установить наличие женского кариотипа (46,XX). Повышение концентрации фолликулостимулирующего гормона до 25,4 мМЕ/мл и снижение концентрации тестостерона до 1,21 нг/мл в плазме крови свидетельствовало о наличии гипергонадотропного гипогонадизма.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии (с показателями общего анализа крови в пределах референсных значений) на 5-е сутки после операции. Ввиду наличия гипергонадотропного гипогонадизма, двусторонней гинекомастии, ожирения, гистологических и эхографических находок заподозрено овотестикулярное НФП. Для уточнения диагноза рекомендовано плановое эндокринологическое и молекулярно-генетическое обследование.

Повторно мальчик госпитализирован в отделение эндокринологии Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой через 3 мес для уточнения диагноза и определения тактики лечения.

Из анамнеза известно, что с раннего возраста отмечается избыток массы тела на фоне повышенного питания и недостаточной физической активности. Рекомендаций по диетотерапии, физическим нагрузкам придерживался не в полном объеме. Наследственностьотягощена по избытку массы тела по линии матери и отца. Состояние при поступлении удовлетворительное. Масса тела 88,7 кг, рост 171,9 см, SDS роста +0,91σ. Индекс массы тела 30,02 кг/м<sup>2</sup> (+2,73 SD), площадь поверхности тела 2,02 м<sup>2</sup>. Из особенностей соматического статуса: отмечается высокая талия. Пальпаторно определяются молочные железы объемом 30 мл с обеих сторон. Сердечные тоны громкие, ритмичные. Частота сердечных сокращений 80 в минуту, частота дыхательных движений 16 в минуту, артериальное давление 120/74 мм рт. ст. Наружные половые органы развиты по мужскому типу. Гонады в мошонке, объем гонад 4 мл. В области верхних полюсов гонад определяются безболезненные опухолевидные образования с неровными контурами объемом 3 мл. Кавернозные тела развиты в соответствии с возрастом. Половая формула по шкале Таннера P4G2. Послеоперационный рубец в области левой половины мошонки эластичный.

Проведен скрининг маркеров метаболического синдрома: в липидограмме отклонений нет; при ежедневном измерении не выявлено повышения артериального давления; при оценке углеводного обмена не зарегистрировано повышения гликемии натощак. По данным лабораторного исследования установлено повышение уровня фолликулостимулирующего гормона до 29,39 мМЕ/мл (при норме 0,7–11,0 мМЕ/мл), лютеинизирующего гормона до 12,1 мМЕ/мл (при норме 1,7–8,6 мМЕ/мл) и снижение секреции тестостерона до 1,74 нг/мл (при норме 4–10 нг/мл). Содержание онкомаркеров соответствовало референсным значениям: β-хорионический гонадотропин человека – 1,04 мМЕ/мл (норма 0–2,67 мМЕ/мл), α-фетопротеин –



**Рис. 2.** Ультразвуковое исследование левой гонады, сагиттальный срез. Гонада состоит из 2 участков с различными характеристиками. Верхняя половина, соответствующая овариальному компоненту (O), представлена тканью с мелкими кистозными включениями (фолликулами). Нижняя половина, соответствующая тестикулярному компоненту (T), имеет однородную мелкозернистую структуру

**Fig. 2.** Ultrasound examination of the left reproductive gland, sagittal section. The gland is comprised of 2 areas with different characteristics. The upper half corresponding to the ovarian component (O) is represented by tissue with small cystic inclusions (follicles). The lower half corresponding to the testicular component (T) has homogenous fine granular structure

1,32 мМЕ/мл (норма 0–9 мМЕ/мл). Концентрация пролактинина и эстрадиола также находилась в пределах референсных значений: соответственно 16,73 нг/мл (норма 3–17 нг/мл) и 43,58 пг/мл (норма 16–72 пг/мл).

При ультразвуковом исследовании подтверждены признаки овотестисов с двух сторон (рис. 2) и нормально развитой предстательной железы. Гонады расположены в мошонке. Размеры гонад: справа 3,1 × 1,2 × 1,6 см, слева 3,4 × 1,2 × 1,5 см, объем гонад: справа 3,2 см<sup>3</sup>, слева 3,5 см<sup>3</sup>. Гонады имеют неровные контуры и неоднородную структуру средней эхогенности. Верхняя половина гонад (справа размерами 2,0 × 1,0 × 1,0 см, слева 2,3 × 1,2 × 1,2 мм) представлена тканью с мелкими кистозными включениями диаметром 0,1–0,5 см. Нижняя половина гонад представлена однородной тестикулярной тканью. Паренхима предстательной железы средней эхогенности, однородная, контуры ровные, четкие, дифференцировка сохранена, размеры 28,6 × 14,8 × 26,6 мм, объем 5,8 см<sup>3</sup> (меньше возрастной нормы). Объемных патологических образований и свободной жидкости в малом тазе не выявлено.

Проведено молекулярно-генетическое исследование. Количественным методом MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification, мультиплексная амплификация с использованием лигированных олигонуклеотидных зондов) обнаружена дупликация в регуляторной области (локус 17q24.3) выше гена SOX9 в гетерозиготном состоянии – g.69633930–69633999+dup (GRCh37/hg19). Исследование 180 ядер клеток гонад методом флюоресцентной гибридизации in situ с использованием ДНК-зонда

выявило наличие 2 клеточных линий (44,4 и 55,6 %) с различным количеством сигналов от центрального района X-хромосомы. Сигналов от Y-хромосомы не обнаружено.

На основании результатов исследования диагностировано SRY-негативное НФП с кариотипом 46,XX, мужским фенотипом, овотестикулярным изменением гонад, которое обусловило гипергонадотропный гипогонадизм, а также экзогенно-конституциональное ожирение по абдоминальному типу, двусторонняя гинекомастия.

Ввиду риска развития острого заболевания мошонки вследствие наличия ткани яичника и риска разрыва фолликула во время овуляции пациенту рекомендовано хирургическое удаление овариального компонента гонад. Кроме этого, рекомендовано наблюдение уролога-андролога для уточнения сроков двусторонней мастэктомии и при необходимости гонадэктомии. Назначена терапия тестостероном.

### Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует редкий вариант НФП, выявленный случайно при выполнении хирургического вмешательства по поводу травматического разрыва гонады. Пациент с мужским фенотипом и отсутствием дериватов мюллера протока имел женский SRY-негативный кариотип и овотестикулярное строение гонад в результате дубликации в регуляторной зоне гена SOX9. Овотестикулярные НФП при кариотипе 46,XX, как правило, сопровождаются смешанным строением наружных половых органов и наличием дериватов мюллеровых протоков — влагалищного отростка уrogenитального синуса, рудиментарной матки и гипопластичных маточных труб [2]. Ранняя диагностика описанного нами варианта НФП сложна в связи с развитием наружных половых органов по мужскому типу и отсутствием патологических образований в малом тазе. В научной литературе описан единственный случай, сходный по фенотипическим и генетическим нарушениям в виде дубликации в регуляторной зоне гена SOX9 в гетерозиготном состоянии (g. 69470000–69570000). Заболевание было диагностировано в возрасте 18 лет в связи с острым заболеванием мошонки, причиной которого была овуляция [3]. В нашем случае выявление заболевания стало следствием

оперативного вмешательства по поводу разрыва овотестикулярной гонады на границе овариального и тестикулярного компонентов.

Реабилитация таких пациентов требует мультидисциплинарного подхода. Необходимо генетическое консультирование с целью выявления риска нарушения фертильности и других заболеваний в семье. В описанном в литературе сходном случае дубликация в регуляторной зоне SOX9, по мнению авторов, могла быть причиной появления внеадипочечниковой ганглионевромы [3].

Пациент нуждается в консультации и дальнейшем наблюдении психолога, в том числе и в связи с возможным возникновением сомнений в гендерной идентичности.

### Заключение

Гипогонадизм — один из главных симптомов данного НФП, поэтому задачей эндокринолога является оценка физического, полового развития подростка и назначение адекватной заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона. Показания к хирургическому вмешательству могут возникнуть при развитии гинекомастии. В ряде случаев может быть показана гонадэктомия с учетом наличия дисгенетичных гонад и их низкой функциональной активности. Присутствие Y-хромосомы связано с риском возникновения злокачественных новообразований в дисгенетичной гонаде. Кариотип пациента 46,XX на всех протестированных клеточных линиях свидетельствовал о низком риске гонадобластомы. Тем не менее с учетом описанного в литературе случая опухоли из клеток Сертоли у пациента с мужским фенотипом, кариотипом 46,XX и овотестикулярным НФП необходимы регулярное ультразвуковое исследование мошонки и анализ уровня онкомаркеров в сыворотке крови [4]. Участие специалиста по вспомогательным репродуктивным технологиям может потребоваться в связи с нарушением репродуктивной функции — азооспермией. Своевременное выявление пороков развития наружных половых органов, в том числе вариантов НФП, возможно при проведении профилактических осмотров уролога-андролога в декретированные сроки с обязательным выполнением эхографии мошонки и малого таза.

## REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Diamond D.A., Yu R.N. Disorders of sexual development: etiology, evaluation, and medical management. In: Campbell-Walsh Urology. Ed. by A.J. Wein. 11<sup>th</sup> edn. Elsevier, 2016. Pp. 3469–97.
2. López-Hernández B., Méndez J.P., Coral-Vázquez R.M. et al. Duplication of SOX9 associated with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *Reprod Biomed Online* 2018;37(1):107–12. DOI: 10.1016/j.rbmo.2018.03.017.
3. Shankara Narayana N., Kean A.M., Ewans L. et al. Painful ovulation in a 46,XX SRY-ve adult male with SOX9 duplication. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017;2017:17-0045. DOI: 10.1530/EDM-17-0045.
4. Gunasegaram R., Mathew T., Ratnam S. Sertoli cell tumour in a true hermaphrodite: suggestive evidence for ectopic gonadotrophin production by the tumour. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(12):1252–6. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1981.tb01207.x.



**Вклад авторов**

А.Б. Окулов, Е.А. Володько: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;  
О.Ю. Латышев, Д.Н. Годлевский, Е.В. Тимохович, К.С. Никитин: лечение пациента, сбор данных;  
А.В. Аникиев, К.К. Мираков: написание текста статьи.

**Authors' contributions**

A.B. Okulov, E.A. Volodko: reviewing of publications on the article's theme, article writing;  
O.Yu. Latyshev, D.N. Godlevsky, E.V. Timokhovich, K.S. Nikitin: treatment of the patient, obtaining of the data;  
A.V. Anikiev, K.K. Mirakov: article writing.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

А.Б. Окулов / A.B. Okulov: <http://orcid.org/0000-0002-8921-2856>  
Е.А. Володько / E.A. Volodko: <http://orcid.org/0000-0002-4667-214X>  
О.Ю. Латышев / O.Yu. Latyshev: <http://orcid.org/0000-0002-4690-8095>  
Д.Н. Годлевский / D.N. Godlevsky: <http://orcid.org/0000-0002-1644-1463>  
К.С. Никитин / K.S. Nikitin: <http://orcid.org/0000-0001-5071-0439>  
А.В. Аникиев / A.V. Anikiev: <http://orcid.org/0000-0002-6448-6842>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was conducted without any sponsorship.

**Соблюдение прав пациентов.** Родители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

**Compliance with patient rights.** There is given the parental informed consent to the publication of child's data.

## Заметки о визите в Королевский колледж Лондона

Т.Х. Назаров, И.В. Рычков

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России;  
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Тоирхон Хакназарович Назаров [tair-nazarov@yandex.ru](mailto:tair-nazarov@yandex.ru)

Для цитирования: Назаров Т.Х., Рычков И.В. Заметки о визите в Королевский колледж Лондона. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):103–5.

DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-103-105



### Notes on a visit to King's College London

T. Kh. Nazarov, I. V. Rychkov

North-Western State Medical University n. a. I. I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia;  
41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia

For citation: Nazarov T. Kh., Rychkov I. V. Notes on a visit to King's College London. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery* 2020;21(4):103–5. (In Russ.).

Сообщество урологов постоянно обсуждает вопросы совершенствования операций, организации работы уроандрологических клиник, этические проблемы, возникающие в ходе трудовой деятельности. Каждый уролог-андролог, как и любой другой врач, должен ежедневно улучшать свои профессиональные навыки, изучать научную литературу и обмениваться опытом не только с российскими, но и с зарубежными коллегами.

При поддержке Британско-Российской ассоциации молодых медиков (UK-Russia Young Medics Association) и посольства Великобритании в России мы направились в Королевский колледж Лондона (King's

College London) в рамках программы развития научно-практических и образовательных связей между студентами, врачами и учеными двух стран. Королевский колледж Лондона был выбран как один из старейших и наиболее престижных университетов Англии и один из признанных мировых лидеров в области образования и науки.

Стажировка проходила под руководством профессора Prokar Dasgupta, главного уролога Великобритании, главного редактора *British Journal of Urology*. Она была организована на клинических базах колледжа – в госпитале Гая (Guy's Hospital), который был основан в 1721 г. филантропом Томасом Гаем и является самым высоким медицинским сооружением в Великобритании (34 этажа), а также в Лондонской клинике (The London Clinic), одной из крупнейших частных клиник Англии, в которой в 2005 г. были проведены испытания хирургического робота da Vinci.

За время стажировки мы переняли опыт у таких экспертов мирового уровня, как профессора Prokar Dasgupta и Tim O'Brien, а также у ведущих специалистов в своей области Ben Challacombe, Arun Sahai, Rajesh Nair, Nim Christopher, Archana Fernando.

Профессор Prokar Dasgupta в 2002 г. впервые в Великобритании применил роботизированную хирургическую систему в урологии, а в 2004 г. организовал программу роботизированной хирургии в госпитале Гая. В настоящее время это крупнейшая подобная программа в Великобритании, в рамках которой ежегодно два хирурга-стажера обучаются, работая полный рабочий



Профессор Prokar Dasgupta (в центре)  
Professor Prokar Dasgupta (in the center)



Профессор Tim O'Brien (в центре)  
Professor Tim O'Brien (in the center)

день, и более 50 хирургов получают навыки, посещая занятия.

Под руководством профессора Tim O'Brien в 1999 г. основан центр урологии в госпитале Гая. Всеобщим голосованием он был избран президентом Британской ассоциации хирургов-урологов (British Association of Urological Surgeons) и вступил в должность в июне 2020 г.

Доктор Ben Challacombe – ведущий специалист клиники Гая, специализирующийся на роботизированной хирургии. В 2016 г. он осуществил первую в Великобритании роботизированную резекцию почки в прямом эфире. В 2019 г. награжден Британской ассоциацией хирургов-урологов премией «Золотой телескоп Гарольда Хопкинса и “Карл Шторц”» (Karl Storz Harold Hopkins Golden Telescope award).

За месяц мы ознакомились с самыми передовыми технологиями в области урологии и андрологии. В первую очередь отметим высочайший уровень не только медицины в целом, но и подготовки специалистов. Ежедневно в госпитале Гая при Королевском колледже Лондона проводится более 20 операций по профилю «урология и андрология». Радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы выполняют специалисты, имеющие наибольший опыт в роботизированной хирургии, причем в день каждый хирург проводит не менее 3 операций. Хочется отметить, что с появлением роботизированной системы da Vinci урологи клиники полностью отказались от лапароскопических операций. В настоящее время в распоряжении урологов 3 роботизированные системы, в том числе одна последнего поколения, и они выполняют большинство роботизированных операций в Великобритании – более 400 в год.

Специалисты центра впервые применили на практике 3D-печать для повышения точности роботизированной простатэктомии. Распечатав трехмерную модель предстательной железы пациента, хирург может



Доктор Ben Challacombe (в центре)  
Doctor Ben Challacombe (in the center)

увидеть перед операцией, насколько близка опухоль к жизненно важным нервам и мышцам, и спланировать наиболее точное удаление с помощью робота.

Роботизированные операции часто начинают выполнять молодые специалисты, проходящие стажировку (fellowship), но под строгим контролем ведущих специалистов центра, чтобы гарантировать пациенту безопасность во время операции.

В образовательном симуляционном центре Шермана в госпитале Гая проходят обучение стажеры-урологи, которые на оборудовании Olympus изучают основы проведения эндоскопических, лапароскопических и роботизированных операций. Симуляционный центр такого уровня является одним из первых не только в Великобритании, но и в Европе. Он награжден двумя золотыми медалями Лондонского университета.

В Королевском колледже Лондона организованы программы клинических исследований, в рамках которых 3–5 исследователей получают степень доктора философии (PhD). За последние годы департамент здравоохранения выделил гранты на осуществление проектов в размере более 6 млн фунтов стерлингов, и в настоящее время в госпитале Гая проводится более 230 фундаментальных и клинических исследований.

Помимо государственной андрологической службы в госпитале Гая, нам удалось ознакомиться с еще более развитой андрологией, проведя 1 неделю в Лондонской клинике. Клиника основана в 1932 г. и специализируется на осуществлении индивидуального медицинского обслуживания на высшем уровне с использованием широкого спектра хирургических методов. Главное здание больницы состоит из 8 этажей, где развернуто 234 койки, 10 операционных (в том числе гибридное отделение и 2 малоинвазивные и дневные

операционные), отделения эндоскопии, радиологии, диализа и интенсивной терапии.

Рак предстательной железы в настоящее время считается одной из главных проблем урологии. Ключевой момент диагностики данной нозологии — биопсия предстательной железы. В настоящее время применяют две методики биопсии — трансректальную и трансперинеальную. Отметим, что в госпитале Гая биопсию предстательной железы многие годы проводят трансперинеально, а также с использованием технологии fusion. Prokar Dasgupta объясняет это лучшей переносимостью процедуры и практически полным отсутствием осложнений. Ежегодно в госпитале выполняют более 4000 биопсий, что способствует раннему выявлению рака предстательной железы и дальнейшему радикальному лечению.

Среди прочего на клинической базе Королевского колледжа Лондона активно проводят энуклеацию гиперплазии предстательной железы с помощью гольмиевого лазера (holmium laser enucleation of the prostate, HoLEP). Благодаря инновационному методу HoLEP значительно сокращается длительность операции по поводу гиперплазии предстательной железы любого размера. За время нашей стажировки нам удалось принять участие в выполнении HoLEP по поводу гиперплазии предстательной железы объемом более 230 см<sup>3</sup>.

Недержание мочи у мужчин — нередкое осложнение радикальной простатэктомии, энуклеации предстательной железы и ряда других операций на органах малого таза. Имплантация искусственного сфинктера мочевого пузыря сейчас рассматривается как золотой стандарт лечения недержания мочи у мужчин. В госпитале Гая активно применяются трехкомпонентные сфинктеры AMS 800, которые имитируют здоровый сфинктер, позволяют мочиться произвольно и контролировать мочеиспускание.

В настоящее время реконструктивные и пластические операции, хирургическая коррекция пола явля-



*Исследовательская группа, занимающаяся проблемой рака предстательной железы, в Центре биомедицинских исследований госпиталя Гая  
Prostate Cancer Research Team at Guy's Hospital Biomedical Research Center*

ются актуальными направлениями андрологии. В Великобритании за последние 10 лет в 25 раз увеличилось число людей, которые добровольно принимают решение о необходимости операций по изменению пола. Отметим, что данный вид операций часто полностью оплачивается за счет медицинской страховки. В Лондонской клинике ежедневно выполняются операции по коррекции пола, а хирурги-андрологи этой клиники имеют наибольший опыт таких операций в Великобритании. Нам удалось увидеть этапы смены пола с использованием разной хирургической техники у нескольких пациентов после 2–3-летней гормональной терапии, а также поучаствовать в лапароскопической гистерэктомии с реконструкцией полового члена свободным лоскутом и формированием мошонки.

Таким образом, за время стажировки нам удалось ознакомиться с передовой уроандрологической техникой на практике. Мы восхищены блестящей хирургической техникой коллег, человеческим отношением к пациентам, бескорыстным желанием делиться опытом и знаниями не только в стенах клиники, но и в свободное от работы время.

#### ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Х. Назаров / T.Kh. Nazarov: <https://orcid.org/0000-0001-9644-720X>

И.В. Рычков / I.V. Rychkov: <https://orcid.org/0000-0001-9120-6896>

Статья поступила: 03.11.2020. Принята к публикации: 19.12.2020.

Article submitted: 03.11.2020. Accepted for publication: 19.12.2020.

## Список статей, опубликованных в 2020 году

### №1-2020

**Аль-Шукри С.Х., Боровец С.Ю., Рыбалов М.А.**

Опыт применения комплекса микронутриентов «УльтраФертил Плюс» в коррекции идиопатических форм секреторной инфертильности мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):60–4. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-60-64.

**Аникиев А.В., Бровин Д.Н., Калинин Н.Ю., Володько Е.А., Окулов А.Б.**

Одномоментная феминизирующая пластика наружных половых органов у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников в младенческом возрасте. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):22–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-22-28.

**Епанчинцева Е.А., Селятицкая В.Г., Божедомов В.А.**

Индекс фрагментации ДНК сперматозоидов – необходимость для современной клинической практики. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):14–21. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-14-21.

**Землянский В.В., Жуков О.Б., Курманов Т.А., Жумагазин Ж.Д., Чиналиев А.М.**

Лапароскопическое удаление опухоли почки после суперселективной эмболизации сосудов почки. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):65–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-65-69.

**Калинина С.Н., Кореньков Д.Г., Фесенко В.Н., Назаров Т.Н.**

Перспективы системной энзимотерапии при мужском иммунном бесплодии. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):49–59. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-49-59.

**Капто А.А.**

Диагностическая значимость флеботонометрии при определении показаний к рентгеноэндоваскулярной ангиопластике и стентированию подвздошных вен при их компрессии у пациентов с варикоцеле и варикозной болезнью вен органов малого таза. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):29–41. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-29-41.

**Почерников Д.Г., Гетьман В.В., Постовойтенко Н.Т., Рысев Д.М., Галкина И.С.**

Сравнительный анализ частоты выявления микроорганизмов в секрете предстательной железы и эякуляте по данным полимеразной цепной реакции в реальном времени у пациентов с хроническим простатитом IV категории. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(1):42–8. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-1-42-48.

### №2-2020

**Артамонов А.А., Боголюбов С.В., Елисеева Т.И., Поздняков О.Б., Астахова А.В.**

Ожирение как фактор нарушения сперматогенеза (экспериментальное исследование). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):36–43. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-36-43.

**Демин Н.В., Ладыгина Е.А., Кадыров З.А.**

Опыт лечения посттравматической венозной мальформации губчатого тела уретры. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):70–6. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-70-76.

**Жуков О.Б., Брагина Е.Е., Левина А.В., Евдокимов В.В., Терушкин Р.А., Акрамов М.М., Шахов А.С., Васильев А.Э.**

Сравнение эффективности препаратов, содержащих комбинацию аргинина и цинка, в лечении мужского бесплодия. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):26–35. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-26-35.

**Инояттов Ж.Ш., Снурницына О.В., Лобанов М.В., Малинина О.Ю., Демидко Ю.Л., Тараткин М.С., Рапорт Л.М., Еникеев М.Э., Глыбочко П.В.**

Малоинвазивное комбинированное хирургическое лечение посткоитального цистита. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):20–5. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-20-25.

**Капто А.А.**

Реноилякальные внутрисистемные анастомозы нижней полой вены. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):51–7. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-51-57.

**Коротков В.А., Петров Л.О., Касымов М.Р., Пасов В.В., Аферкина Л.В., Наумов Н.П., Каприн А.Д., Иванов С.А.** Реконструкция тазового дна после тотальной экзентерации по поводу лучевых повреждений органов малого таза (клиническое наблюдение). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):77–82. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-77-82.

**Повелица Э.А., Леанович В.Е., Доста Н.И., Пархоменко О.В., Шестерня А.М.**

Послеоперационное применение комплекса «Сперотон» в комбинированном лечении олигоастеноспермии на фоне варикоцеле. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):64–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-64-69.

**Проскурнина Е.В., Мельников Н.А., Долгих О.А., Штаут М.И., Черных В.Б.**

Антиоксидантный потенциал семенной жидкости при нормозооспермии и патозооспермии. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):14–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-14-19.

**Снурнищина О.В., Лобанов М.В., Инояттов Ж.Ш., Никитин А.Н., Слободянюк Б.А., Рапопорт Л.М., Еникеев М.Э.**

Трансвагинальная mesh-хирургия переднеапикального пролапса тазовых органов у женщин. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):44–50. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-44-50.

**Цуканов А.Ю., Турчанинов Д.В., Сатыбалдин Д.А., Юнацкая Т.А., Соколов К.Н.**

Микронутриентный дефицит у мужчин с бесплодием. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):58–63. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-58-63.

**Аникиев А.В.**

Заметки о посещении детской клиники реконструктивно-пластической хирургии в Белграде (Сербия). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(2):83–4. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-2-83-84.

### № 3-2020

**Гончаров Н.П.**

Оксид азота (NO): физиология и метаболизм (лекция). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):75–79. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-75-79.

**Евдокимов В.В., Исаев Н.К., Туровецкий В.Б.**

Воздействие пирувата на сперматозоиды человека *in vitro*. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):56–60. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-56-60.

**Кадыров З.А., Степанов В.С., Фаниев М.В.**

Возможности энтомологических лекарств в симптоматической и патогенетической терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хронического абактериального простатита. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):69–74. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-69-74.

**Кан И.Ю., Ягубов М.И., Кибрик Н.Д.**

Особенности обсессивного аутоэротического поведения у мужчин. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):38–43. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-38-43.

**Коварский С.Л., Агеева Н.А., Захаров А.И., Меновщикова Л.Б., Соттаева З.З., Складорова Т.А., Текотов А.Н., Петрухина Ю.В., Струянский К.А.**

Вазоуретеральный конфликт как причина гидронефроза у детей (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):13–22. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-13-22.

**Первова Ю.В., Старикова Т.В.**

Влияние экзогенных и эндогенных факторов на мужскую фертильность. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):61–68. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-61-68.

**Прометной Д.В., Майоров А.Д., Быков М.В., Федюшкина В.О., Анчутин П.Е., Парафийник А.Д., Разумов С.А.**

Сравнительная характеристика анестезии с использованием оригинального и неоригинального препаратов севофлурана при урологических операциях у детей: результаты проспективного исследования. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):30–37. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-30-37.

**Рустамов М.Н., Винаров А.З., Рапопорт Л.М., Мифтахов А.З., Ахтямов Р.Ф.**

Болезненная эякуляция: эпидемиология, этиология, коррекция (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):23–29. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-23-29.

**Седова А.О., Штаут М.И., Брагина Е.Е., Репина С.А., Сорокина Т.М., Курило Л.Ф., Черных В.Б.**

Комплексное сперматологическое обследование пациентов с муковисцидозом без обструкции семявыносящих путей. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(3):44–55. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-44-55.



№ 4-2020

**Брагина Е. Е.**

Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 1. Вирус гепатита В, вирус папилломы человека (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):12–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-12-19.

**Брагина Е. Е.**

Вирусное инфицирование сперматозоидов. Часть 2. Герпесвирусы человека, вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита С, вирус Зика (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):20–30. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-20-30.

**Виноградов И. В., Живулько А. Р.**

Докозагексаеновая кислота в лечении мужского бесплодия, вызванного высоким уровнем фрагментации ДНК сперматозоидов. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):89–97. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-89-97.

**Кадыров З. А., Акрамов М. М., Алдыраков Э. М.**

Воздействие антибактериальных препаратов на сперматогенез (обзор литературы). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):40–6. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-40-46.

**Коломиец О. Л., Брагина Е. Е., Кашинцова А. А., Спангенберг В. Е., Никулина Л. А., Михайлик Л. В., Королев Ю. Н.**

Особенности мейоза и сперматогенеза у крыс в условиях развития метаболического синдрома, при проведении бальнеотерапии и воздействии низкоинтенсивного электромагнитного излучения сверхвысокой частоты. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):76–88. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-76-88.

**Алиева К. Х., Кохреидзе Н. А., Сухоцкая А. А., Баиров В. Г., Скрипник А. Ю.**

Синдром Herlyn–Werner–Wunderlich в препубертатном периоде (обзор литературы и клинические наблюдения). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):60–7. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-60-67.

**Назаров Т. Х., Рычков И. В.**

Заметки о визите в Королевский колледж Лондона. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):103–5. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-103-105.

**Окулов А. Б., Володько Е. А., Латышев О. Ю., Годлевский Д. Н., Тимохович Е. В., Мираков К. К., Никитин К. С., Аникиев А. В.**

Редкий вариант овотестикулярного нарушения формирования пола, диагностированный в связи с травматическим разрывом гонады у пациента со SRY-негативным кариотипом 46,XX (клинический случай). Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):98–102. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-98-102.

**Ройтберг Г. Е., Мкртчян К. Г., Кульченко Н. Г.**

Концентрация андрогенов и эстрогенов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):47–53. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-47-53.

**Соснин Д. Ю., Галькович К. Р., Кривцов А. В.**

Содержание эритропоэтина в семенной жидкости в норме и при олигоастенозооспермии. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):54–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-54-59.

**Стрелков А. Н., Астраханцев А. Ф., Снегур С. В.**

Морфологическое изучение клапанного аппарата поверхностной венозной системы полового члена человека. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):68–75. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-68-75.

**Сулима А. Н., Жуков О. Б., Рыбалка А. Н.**

Синдром тазовой конгестии и проблемы репродукции: междисциплинарный подход. Андрология и генитальная хирургия 2020;21(4):31–9. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-21-4-31-39.